

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



TESIS DOCTORAL

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario: resultados preliminares

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María del Pino Alcántara Carrió

Directores

Manuel de las Heras González

José Luis Carreras Delgado

Florentino Hernando Tranco

Madrid, 2018



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Implementación de radioterapia
estereotáxica torácica en un hospital
terciario; resultados preliminares**

TESIS DOCTORAL

MARÍA DEL PINO ALCÁNTARA CARRIÓ

DIRIGIDA POR:

Dr. Manuel de las Heras González

Dr. José Luis Carreras Delgado

Dr. Florentino Hernando Trancho

MADRID 2016



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

TESIS DOCTORAL

MARÍA DEL PINO ALCÁNTARA CARRIÓN

MADRID 2016

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. D. Manuel De las Heras González

Profesor Asociado del Dpto. de Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Clínico San Carlos

Prof. Dr. D. José Luis Carreras Delgado

Catedrático de Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Jefe de Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico San Carlos

Dr. Florentino Hernando Tranco

Profesor asociado del Dpto. de Cirugía

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

Jefe de Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínico San Carlos

A "mis cuatro chicos"

Agradecimientos

Esta tesis no habría podido realizarse sin la ayuda y colaboración de múltiples personas. Aunque espero haber sido capaz de mostrarles mi gratitud a todas ellas en el día a día, es un placer para mí darlo a conocer a todos los interesados antes de adentrarse en la lectura de la misma.

En primer lugar quiero dar las gracias a mi tutor de tesis, el Dr. Eduardo Guibelalde, no sólo por su apoyo y confianza en mí y en este proyecto desde el minuto cero, sino por el ejemplo de persona cálida y cercana que tanto necesitamos los que nos embarcamos en un proyecto en el complejo mundo universitario. Gracias a él y a Mercedes Gálvez ha sido posible que superara la inseguridad que un proyecto, de la envergadura de una tesis doctoral supeditado a la normativa universitaria y a la burocracia, puede producir. Pasito a pasito...lo hemos conseguido.

También quiero dar las gracias a los 3 directores de tesis que han estado al pie del cañón, tanto para la puesta en marcha de esta compleja técnica como para el análisis y redacción de la tesis, cada uno en su parcela de área de conocimiento: el Dr. Jose Luis Carreras, el Dr. Florentino Hernando Trancho, y el Dr. Manuel de las Heras. Sus valiosas aportaciones basadas en su amplia experiencia, y el cariño con que me han ayudado todos estos meses, son de incalculable valor. Este proyecto interdisciplinar no habría podido salir adelante sin su disponibilidad, y sin la confianza que los tres, como jefes de servicio, han depositado en mí. Especialmente quiero agradecerle al Dr. Manuel de las Heras su apoyo desde que en 2006 me llamara para iniciar un camino juntos: la puesta marcha del nuevo Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico San Carlos. Este apoyo y confianza que desde entonces me viene demostrando, derivó en que yo creyera en

mí y en mi capacidad para poner en marcha una pequeña parte de nuestro proyecto global: la SBRT torácica. Aunque el proyecto no ha estado exento de problemas, los logros y superaciones tanto profesionales como personales han superado con creces mis expectativas.

El agradecimiento al Dr. Manuel de las Heras como jefe de servicio va de la mano de un profundo agradecimiento a todo el personal que compone el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico San Carlos. Por unos motivos u otros, todos han sido estímulo para mi crecimiento profesional y personal durante los más de 10 años que muchos llevamos juntos. El esfuerzo de todos y cada uno de ellos en este proyecto, ha sido imprescindible para que la administración de la SBRT torácica sea hoy una realidad.

El proyecto de administrar SBRT torácica nunca habría sido posible sin la colaboración del servicio de Física Médica del Hospital Clínico San Carlos. Este servicio cuenta con grandes profesionales que me han ayudado en el diseño de los protocolos y la puesta en práctica de éstos. Obviamente, este proyecto conlleva un proyecto interno por parte de Física Médica, dada la complejidad que encierran estos tratamientos desde el punto de vista dosimétrico. En este proyecto interno hay que destacar la gran labor de Gabriel Rodríguez. Ambos, Gabriel y yo, hemos empezado juntos desde cero el estudio y puesta en marcha de esta técnica, formando un equipo que personalmente, me ha parecido perfecto. Su capacidad para hacer un trabajo exquisito, y su personalidad para arrastrar a que así lo hagamos los que estamos implicados, contagia las ganas de seguir adelante y de no ser conformistas.

El HCSC cuenta con excelentes profesionales en los diferentes servicios implicados en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón. Entre estos servicios, quiero destacar a mis compañeros del servicio de Cirugía

Torácica, desde el jefe de servicio, el Dr. Florentino Hernando Tranco, hasta los adjuntos que lo componen, todos ellos siempre dispuestos a aportar conocimiento, colaborar, y por supuesto, a realizar el mejor tratamiento que los pacientes se merecen. Y cómo no, destacar también a los servicios de Medicina Nuclear y de Radiología, tan decisivos para la realización de SBRT torácica, el seguimiento de los pacientes, y la interpretación de los resultados. Podríamos decir que este proyecto es un proyecto común, que gracias al buen entendimiento entre nosotros y a su colaboración desinteresada, ha salido adelante con una calidad imprevisible. Especialmente quiero dar las gracias a la Dra. Marta García y a la Dra. Rosa Couto. Ambas han sido piezas clave y parte activa desde que iniciáramos este proyecto, ayudando a alisar el terreno y a hacer realidad este... por qué no decirlo: sueño.

Dado que hoy en día es indiscutible el valor que tiene la calidad de vida de nuestros pacientes, hemos querido incluir su valoración en este proyecto. Para ello, la aportación de la Dra. María Eugenia Olivares ha sido fundamental. Pero no sólo quiero agradecerle sus valiosas aportaciones dados sus profundos conocimientos en pisco-oncología, sino también su ayuda en el diseño, análisis, interpretación y redacción de esta tesis. Además, lo que es aún mucho más valioso para mí, quiero darle las gracias porque sé que su interés por ayudarme se ha basado únicamente en nuestra amistad. Gracias.

No quiero dejar pasar esta oportunidad para agradecerle también a Irene Serrano su ayuda en todo momento para evaluar y analizar estadísticamente los resultados de este proyecto.

Gracias también a los pacientes con cáncer de pulmón: no tengo palabras para explicar cómo impactan día a día en mi interés por esta profesión que tanto significa para mí, como en mi vida personal. Si tan sólo este proyecto pudiera

ayudarles la milésima parte de lo que ellos me ayudan a mí, me daría por satisfecha.

El impacto en mi profesión y persona también ha venido marcado por todos aquellos profesores que me han enseñado a lo largo de mi vida la importancia de hacer las cosas bien porque así debe ser, y con constancia y superación. Desde el colegio hasta compañeros de profesión, llevo con orgullo sus marcas imborrables. Entre los profesores incluyo a mis padres, docentes de profesión, y padres entregados a sus hijos, demostrándonos siempre su amor y orgullo por nosotros. Entre otras, una habitual frase de mi padre: “si has hecho todo lo que crees que puedes hacer, estoy satisfecho”, me persigue por suerte en todo lo que hago. Qué suerte también contar con mi madre, que saca fuerzas de donde sea para que yo pueda dedicar tiempo a mi familia y a mi profesión. En este continuo e incondicional apoyo incluyo como no, a mis hermanos: excelente ejemplo de saber estar siempre ahí, y quienes me animan sin pausa. Sin el apoyo de mis padres y hermanos sé que no habría llegado a poder realizar muchos de mis sueños, entre ellos, iniciar el camino en el mundo de la medicina.

He de reconocer que no son pocos los familiares y amigos que no he podido disfrutar, escuchar, mimar, atender...por las exigencias de tiempo; les pido perdón, y les doy las gracias a aquellos que me han entendido y siguen estando ahí.

Cuando pienso en mi familia, los que me conocéis sabéis que no concibo mi vida sin “mis cuatro chicos”: Félix, y mis hijos Hugo, Lucas y Miguel. Cualquier cosa que escriba se queda corta para expresar lo que significan para mí. Sacar adelante este proyecto ha supuesto mucho tiempo robado que no puedo dejar de reprocharme, pero que ellos, lejos de querer hacerme sentir así, han sabido comprender. Saben que mi profesión es parte de mi persona y mi vida, que me hace feliz, y quizá por eso son ejemplares en su apoyo; siempre me han animado y

mimado para que no sintiera cansancio, inseguridad, y por supuesto, que nunca me rindiera...Y, por si ser el motivo para levantarme fuera poco, tengo que agradecer a Félix su alegría continua, su apoyo perenne, sus ganas de hacer reír y hacer disfrutar cada segundo a nuestros hijos, su empuje para que yo continuara sin pausa sacando adelante esta tesis, su ejemplo de trabajar sin sentir cansancio y sin perder de vista el deber de hacer las cosas y hacerlas bien, su insistencia en recordarnos con los hechos que en esta vida estamos para disfrutar...en definitiva, por hacerme feliz y ser la piedra angular de nuestra familia.

I. ÍNDICE

I. ÍNDICE	15
II. RESUMEN.....	27
1 INTRODUCCIÓN	29
2 OBJETIVO.....	29
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
4 RESULTADOS	31
5 CONCLUSIONES.....	32
III. SUMMARY	35
1 INTRODUCTION.....	37
2 PURPOSE.....	37
3 METHODS AND MATERIALS.....	38
4 RESULTS.....	39
5 CONCLUSIONS	40
IV. INTRODUCCIÓN.....	41

PARTE I: CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN.....	41
1 EPIDEMIOLOGÍA.....	43
2 ETIOPATOGENIA DEL CPNM.....	51
2.1 TABACO.....	51
2.2 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA:.....	53
2.3 EXPOSICIÓN A OTROS CARCINÓGENOS:.....	53
2.4 OTROS.....	54
3 CRIBADO PRECOZ.....	54
4 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA.....	55
4.1 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ADENOCARCINOMA.....	58
4.2 ASPECTOS MOLECULARES.....	60
5 PATRÓN DE DISEMINACIÓN DEL CPNM.....	61
6 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN.....	63
6.1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA Vs PATOLÓGICA.....	66
7 VALORACIÓN RADIOLÓGICA DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO...	75

8	MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	76
9	TRATAMIENTO DEL CPNM EN ESTADIOS INICIALES (I y II)	77
9.1	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	77
9.2	TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DEL CPNM EN ESTADIOS INICIALES	82
10	SEGUIMIENTO Y VALORACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.	88
10.1	SEGUIMIENTO TRAS CIRUGÍA	88
10.2	SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO TRAS RT CONVENCIONAL Y TRAS SBRT	89
11	CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER	111
11.1	DEFINICIÓN DE CALIDAD DE VIDA	111
11.2	CONCEPTO MULTIDIMENSIONAL DE LA CALIDAD DE VIDA:.....	116
11.3	APLICACIONES DE LA CALIDAD DE VIDA EN ONCOLOGÍA	118
11.4	MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.....	122
11.5	CALIDAD DE VIDA Y CÁNCER DE PULMÓN	131

11.6 CALIDAD DE VIDA TRAS CIRUGÍA Y SBRT EN PACIENTES CON CPNM EN ESTADIO I	134
V. INTRODUCCIÓN.....	137
PARTE II: RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA EXTRACRANEAL (SBRT)	137
1 INTRODUCCIÓN A LA SBRT	139
2 DEFINICIÓN DE RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA EXTRACRANEAL (SBRT).....	140
3 HISTORIA Y EVOLUCIÓN TECNOLÓGICA DE LA SBRT	142
4 CARACTERÍSTICAS DE LA SBRT TORÁCICA (PULMONAR).....	144
4.1 ADMINISTRACIÓN DE ALTA DOSIS DE RADIACIÓN EN POCAS FRACCIONES DE TRATAMIENTO.....	146
4.2 SIMULACIÓN Y DELIMITACIÓN DEL VOLUMEN DE TRATAMIENTO.....	183
4.3 PLANIFICACIÓN Y DOSIMETRÍA.....	195
4.4 CONTROL DE CALIDAD.....	204

4.5 ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CON IMAGEN GUIADA (IGRT).....	206
VI. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	213
1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	215
2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	215
3 HIPÓTESIS	216
3.1 HIPÓTESIS OBJETIVO PRINCIPAL	216
3.2 HIPÓTESIS OBJETIVOS SECUNDARIOS	217
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	221
1 SELECCIÓN DE PACIENTES Y EVALUACIONES PRETRATAMIENTO .	232
1.1 EVALUACIONES PRETRATAMIENTO:	236
2 PROTOCOLO DE INMOVILIZACIÓN Y ADQUISICIÓN DE IMÁGENES...	239
2.1 EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA (TC)	241
2.2 EN EL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR (18F-FDG PET/TC)	246
3 PROCESO DE PLANIFICACIÓN Y TRATAMIENTO CON SBRT.....	250

3.1	DELIMITACIÓN DEL TUMOR Y DE LOS ÓRGANOS DE RIESGO....	250
3.2	PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO	262
3.3	DOSIMETRÍA CLÍNICA Y CONTROL DE CALIDAD:	263
3.4	OBJETIVOS DEL PLAN DE TRATAMIENTO	265
3.5	TRATAMIENTO EN LA UNIDAD VARIAN CLINAC iX (Clinac® iX System Linear Accelerator)	268
4	VALORACIÓN CLÍNICA DURANTE Y POSTRATAMIENTO	273
4.1	CONSULTA MÉDICA: VALORACIÓN DE LA TOXICIDAD Y DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	273
4.2	CONSULTA MÉDICA: VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA GLOBAL Y ESPECÍFICA PARA CÁNCER DE PULMÓN.....	274
4.3	CONSULTA DE ENFERMERÍA.....	275
4.4	18F-FDG PET/TC “PRECOZ” O DE EVALUACIÓN TEMPRANA DE RESPUESTA Y 18F-FDG PET/TC A LAS 8-10 SEMANAS TRAS TRATAMIENTO.....	276
5	RECOGIDA DE DATOS	277

6	ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	278
VIII.	RESULTADOS	279
1	VALORACIÓN DE LA CALIDAD DEL TRATAMIENTO DE SBRT	286
1.1	RESULTADOS DOSIMÉTRICOS	286
1.2	PRECISIÓN DEL TRATAMIENTO.....	288
2	EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA Y SUBAGUDA	290
3	EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LA CALIDAD DE VIDA	292
3.1	INICIO DEL TRATAMIENTO (BASAL):	293
3.2	SEMANA 6-8	296
3.3	SEMANA 12.....	296
3.4	SEMANA 12 VERSUS SEMANA 6-8.....	297
4	ANÁLISIS DEL TAMAÑO, SUV _{max} Y VMT EN LA 18F-FDG PET/TC	298
4.1	EVOLUCIÓN DEL TAMAÑO, SUV _{max} Y VMT EN LAS 18F-FDG-PET/TC TRAS TRATAMIENTO.....	303

4.2 CAMBIOS EN LA 18F-FDG-PET/TC SEGÚN INFORMACIÓN HISTOLÓGICA	307
5 ANÁLISIS DEL CONTROL LOCORREGIONAL Y A DISTANCIA.....	309
5.1 CONTROL LOCORREGIONAL	309
5.2 PROGRESIÓN A DISTANCIA	309
5.3 SUPERVIVENCIA.....	309
X. DISCUSIÓN.....	311
1 IMPLEMENTACIÓN DE LA TÉCNICA	313
2 SELECCIÓN DE PACIENTES	330
3 EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA Y SUBAGUDA	336
4 ANÁLISIS DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LA CALIDAD DE VIDA.....	342
5 EVALUACIÓN DE RESPUESTA.....	346
6 LÍNEAS DE AVANCE EN EL FUTURO.....	357
XI. CONCLUSIONES.....	361

XII. BIBLIOGRAFÍA.....	365
XIII. ANEXOS.....	413
ANEXO 1: PROTOCOLO CLÍNICO SBRT PARA CÁNCER DE PULMÓN	415
ANEXO 2: REQUERIMIENTOS ESPECIALES PARA LA PUESTA EN MARCHA DE SBRT	426
ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO	432
ANEXO 4: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA QLQ-C30 Y LC-13	434
ANEXO 5: INMOVILIZACIÓN Y REALIZACIÓN DE LA TC DE PLANIFICACIÓN	437
ANEXO 6: INMOVILIZACIÓN Y REALIZACIÓN DE 18F-FDG PET/TC PARA SBRT TORÁCICA.....	441
ANEXO 7: FICHA DE TRATAMIENTO:	443
ANEXO 8: DELIMITACIÓN DE ÓRGANOS DE RIESGO:	449
XIV. INDICE DE TABLAS	461
XV. INDICE DE FIGURAS.....	467
XVI. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	475

II. RESUMEN

1 INTRODUCCIÓN

La RT estereotáxica extracraneal (SBRT) es el tratamiento de elección para pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en estadios iniciales (T1-2N0M0) inoperables o que rechazan ser intervenidos, y es una alternativa a la cirugía para pacientes de alto riesgo quirúrgico.

Mediante SBRT torácica se administran altas dosis de radiación en muy pocas fracciones, sobre un volumen pulmonar relativamente pequeño. La pérdida de exactitud en su administración provoca drásticos cambios en la posibilidad de cura y toxicidad. Exige por tanto una cuidadosa planificación y administración del tratamiento, teniendo en cuenta el movimiento respiratorio. Su alta eficacia y baja toxicidad ha motivado que su implementación crezca de forma exponencial.

2 OBJETIVO

Implementar la SBRT torácica en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid (HCSC) para el tratamiento de pacientes con CPNM en estadio inicial, y para nódulos pulmonares sin diagnóstico histológico pero con alta probabilidad de malignidad, sin tumor activo extratorácico. Se describen los protocolos diseñados para su implementación, adaptados a las características del HCSC. Para evaluar la técnica implementada se han analizado los siguientes objetivos secundarios en los

primeros 20 tratamientos: precisión en el control del movimiento tumoral, toxicidad aguda y subaguda, impacto del tratamiento en la calidad de vida, y cambios morfofuncionales en la 18F-FDG PET/TC realizada a las 24-96 horas y a las 8-10 semanas tras finalizar el tratamiento, frente a los parámetros basales en la 18F-FDG PET/TC de planificación.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

En los protocolos y documentos elaborados se detallan los criterios de inclusión y exclusión, la metodología para el posicionamiento del paciente, la delimitación de volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo, la prescripción de dosis y criterios dosimétricos, la valoración de toxicidad e impacto en calidad de vida, y el seguimiento radiológico establecido.

Para valorar la adecuación de estos protocolos, se ha realizado un estudio prospectivo de los primeros 20 tratamientos (22 nódulos, en 18 pacientes) de SBRT pulmonar administrados en el HCSC de Madrid. Se ha analizado la calidad del control respiratorio en 108 de las 125 fracciones administradas, la toxicidad aguda y subaguda de acuerdo a los criterios CTCAE v4.03, el impacto en la calidad de vida de acuerdo a los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13, y los cambios en tamaño, SUVmax y VMT objetivados en la 18F-FDG PET/TC a las 24-

96 horas (18F-FDG PET/TC “precoz”), y a las 8-10 semanas tras finalizar el tratamiento.

4 RESULTADOS

Los protocolos creados han hecho posible la implementación de la técnica. Con un seguimiento medio de $6,39 \pm 3,79$ meses, se ha objetivado que:

- 1 El desplazamiento del GTV fuera del ITV planificado fue ≤ 0.4 cm; el GTV quedó incluido dentro del PTV planificado en el 99,2 % de las fracciones analizadas.
- 2 La toxicidad aguda y subaguda más frecuente fue la astenia. Únicamente se objetivó 1 caso de toxicidad grado 3 (neumonitis). No se objetivó toxicidad grado ≥ 4 .
- 3 El tratamiento no afectó a la calidad de vida global de los pacientes ni a sus diferentes dimensiones, según las evaluaciones realizadas a las 6-8 y 12 semanas tras el mismo; únicamente la astenia empeoró significativamente.
- 4 La 18F-FDG PET/TC realizada a las 24-96 horas de finalizar el tratamiento objetivó reducción del tamaño $>30\%$ en el 15% de los 20 nódulos analizados, disminución del SUVmax $>30\%$ y del VMT $>29,7\%$ en el 45 y 50% de los nódulos respectivamente, respecto a la 18F-FDG PET/TC de planificación.

- 5 La 18F-FDG PET/TC realizada a las 8-10 semanas objetivó reducción del tamaño >30% en el 50% de los nódulos, reducción >30% del SUVmax en el 75%, y descenso del VMT >29,7% en el 88% de los nódulos evaluados. A los 4-5 meses tras SBRT, se objetivó VMT =0 en 8 de 11 nódulos (73%) evaluados con 18F-FDG PET/TC.
- 6 Ningún paciente presentó progresión local ni regional. Un paciente falleció a los 3 meses del tratamiento por otra causa, y 2 pacientes presentaron metástasis a distancia en la "18F-FDG PET/TC precoz".

5 CONCLUSIONES

- 1 Pese a no disponer de TAC en cuatro dimensiones, ni de tecnología que sincronice el tratamiento con el movimiento respiratorio, los protocolos elaborados han permitido implementar correctamente la radioterapia estereotáxica torácica en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para el tratamiento de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón en estadio inicial médicamente inoperables, de alto riesgo quirúrgico, o que rechacen cirugía, y para pacientes con lesiones pulmonares sin diagnóstico histológico pero altamente sospechosas de malignidad y sin evidencia de enfermedad activa extratorácica.

- 2 El protocolo establecido ha permitido administrar el tratamiento con la precisión que esta técnica requiere.
- 3 La radioterapia estereotáxica torácica ha sido bien tolerada, con baja toxicidad aguda y subaguda.
- 4 El tratamiento no ha ocasionado deterioro de la calidad de vida global de los pacientes, empeorando únicamente su astenia.
- 5 La 18F-FDG PET/TC realizada a las 24-96 horas, y a las 8-10 semanas tras finalizar SBRT, ha mostrado la existencia de cambios metabólicos (descenso del SUVmax y del VMT) que han precedido a los cambios morfológicos (descenso del tamaño). Estos cambios metabólicos han sido intensos, habiéndose observado respuestas metabólicas completas. El VMT podría ser más adecuado que el SUVmax. Estos hallazgos deberán ser confirmados en posteriores estudios.

III. SUMMARY

1 INTRODUCTION

Stereotactic Body Radiation (SBRT) or Stereotactic Ablative Radiation (SABR) is the primary treatment option for non-small cell lung cancer T1-2N0M0 that is not suitable for surgery or where patients have declined surgical treatment. It is also considered an alternative to surgery for high-risk and elderly patients.

SBRT delivers high doses of radiation in a few fractions to a relatively small extracranial target. This is important as reduction in accuracy during radiation treatment translates into loss of tumor control and / or higher toxicity. Therefore, careful planning and delivery of radiation including tumor movement control is needed. The good results achieved in terms of tumor control and toxicity profile have motivated the quick implementation of lung SBRT over the world.

2 PURPOSE

To implement lung SBRT at Hospital Clínico San Carlos (HCSC) for initial stage non-small cell lung cancer and lung nodules with high risk features, without active extra-thoracic disease.

SBRT protocols were adapted to HCSC features and are described. In order to evaluate the implemented treatment, the following secondary objectives were

analyzed on the first 20 treatments performed: assessment of tumor movement control, short term toxicity, impact of lung SBRT on quality of life, and changes in size, SUVmax and MTV on 18F-FDG PET/CT at 24-96 hours and at 8-10 weeks after finishing lung SBRT compared to planning 18F-FDG PET/CT.

3 METHODS AND MATERIALS

SBRT protocols performed at HCSC are described. The inclusion and exclusion criteria, set-up and immobilization devices, organs at risk (OAR) and target delineation, and dose applied are described. In addition, the follow-up performed including toxicity assessment, impact on quality of life and radiological evaluation are also outlined.

The first 20 consecutive lung SBRT treatments (22 nodules, 18 patients) were prospectively evaluated for assessment of the implemented treatment at HCSC. Tumor control movement accuracy on 108 out of 125 given fractions was evaluated. Short term toxicity according to CTCAE v4.03 criteria, impact of treatment on quality of life assessed by EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 questionnaires, and changes on 18F-FDG PET/CT at 24-96 hours and at 8-10 weeks compared to planning PET-TC are described.

4 RESULTS

Implementation of SBRT at HCSC according to the performed protocols has been made. After a medium follow-up of 6.39 ± 3.79 months:

1. Displacement of GTV outside planned ITV was ≤ 0.4 cm in any axis. GTV was included on the planned PTV on 99.2% of analyzed fractions.
2. The most frequent side effect was asthenia. Only one grade 3 toxicity was observed (pneumonitis). No other grade ≥ 3 toxicities were observed.
3. Quality of life (global health status and the different functional dimensions) was not affected by treatment at 6-8 weeks and 12 weeks. The only significant worsening symptom was asthenia.
4. 18F-FDG PET/CT performed 24-96 hours after the treatment was able to show $< 30\%$ decrease in size in 15% of the nodules, and decreased SUV $> 30\%$ and decreased MVT $> 29.7\%$ in 45 and 50% of the nodules respectively.
5. 18F-FDG PET/CT at 8-10 weeks showed $> 30\%$ decrease in size in 50% of the nodules; SUVmax decreased $> 30\%$ in 75% of the nodules and MTV decreased $> 29.7\%$ in 88% of the nodules. At 4-5 months, 18F-FDG PET/CT showed MTV = 0 in 8 out of 11 evaluated nodules.
6. No loco-regional progression was observed. One patient died 3 months after treatment (death was not treatment related), and 2 patients had distant metastases on 18F-FDG PET/CT performed at 24-96 hours after lung SBRT.

5 CONCLUSIONS

1. Even without high technology, implementation of SBRT at HCSC has been possible for patients with non-small cell lung cancer T1-2N0M0 not suitable for surgery, or where patients have declined surgical treatment.
2. High accuracy delivery on lung SBRT at HCSC has been achieved.
3. Lung SBRT was well tolerated with low incidence of short term toxicity.
4. Treatment did not decrease patients' quality of life, but asthenia was significantly worse than before treatment.
5. At 24-96 hours and at 8-10 weeks, 18F-FDG PET/CT showed changes in metabolic parameters of nodules (decrease in SUVmax and MVT) prior to changes in size. Metabolic changes were important, with some complete metabolic responses. Further studies are needed to confirm these results.

IV. INTRODUCCIÓN

PARTE I: CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN

1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón viene siendo desde hace varias décadas la primera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial (19,4%) y en nuestro país (20,6%).^{1,2}

La agencia internacional para la investigación del cáncer ha publicado en 2015 el estudio de incidencia y mortalidad **a nivel mundial** GLOBOCAN 2012.² De acuerdo a éste, la incidencia a nivel mundial de cáncer en 2012 fue de 14,1 millones de nuevos casos, y se produjeron 8,2 millones de fallecimientos por cáncer. El cáncer de pulmón fue el cáncer más frecuente (1,82 millones) siguiéndole el de mama (1,67 millones) y el colorrectal (1,36 millones). El cáncer de pulmón confirmó una vez más ser el más mortal, siendo causante de 1,6 millones de muertes en 2012, siguiéndole el cáncer de hígado (745.000 muertes) y el gástrico (723.000 muertes).

En Estados Unidos, de acuerdo a la American Cancer Society, el cáncer de pulmón es el segundo en incidencia (sin incluir el cáncer de piel), tan sólo por detrás del cáncer de próstata en los varones y del cáncer de mama en las mujeres.³ Aproximadamente el 13% de los nuevos cánceres diagnosticados corresponden a cáncer de pulmón. El número estimado de nuevos casos para el año 2015 era de 221.200 (siendo 115.610 en hombres y 105.590 en mujeres) y el número de muertes estimado por esta enfermedad era de 158.040 (86.380 hombres y 71.660 mujeres). Es además la primera causa de muerte por cáncer

tanto en hombres como en mujeres, siendo responsable de aproximadamente el 27% de los fallecimientos por cáncer. Únicamente el 17,4% de los pacientes con cáncer de pulmón continúan vivos a los 5 años del diagnóstico. Allí, cada año mueren más habitantes por cáncer de pulmón que por cáncer de colon, mama y próstata combinados.⁴

En España la incidencia de cáncer en 2012 fue de 215.534 casos y la predicción para 2015 era de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población ≥ 65 años. Respecto a la Mortalidad por cáncer en España en 2012, el número de muertes fue de 102.762 casos y la predicción para 2015 de 108.390. La incidencia de cáncer de pulmón en España en 2012 fue de 26.715 casos (12.4% de los cánceres diagnosticados), siendo 21.780 de ellos hombres, y 4.935 mujeres. Para el año 2015 se estimó que se diagnosticarían 28.324 nuevos casos: 23.119 en hombres y 5.205 en mujeres, y la estimación para el año 2035 es que más de 40.000 personas padezcan esta enfermedad en nuestro país.^{2,5} Estos datos hay que tomarlos con cierta cautela ya que la información sobre la situación del cáncer en España se ha desarrollado a partir de 12 registros que cubrirían apenas el 21% de la población española.

A diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos, en España el cáncer de pulmón en la mujer aún se situaba en 2012 por detrás en incidencia del cáncer de mama, el colorrectal y el de cuerpo uterino, si bien está claramente en aumento. Este

patrón se correlaciona con el cambio en el hábito tabáquico ya que, como veremos a continuación, es el principal factor de riesgo para su desarrollo. En varones, en España al igual que en Estados Unidos, es el segundo tipo de cáncer más frecuente por detrás del cáncer de próstata ([Tabla 1](#)).

	VARONES	MUJERES	AMBOS SEXOS
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama

Tabla 1: Localizaciones más frecuentes de cáncer en España en 2012

Desde un punto de vista temporal, la incidencia del cáncer de pulmón en hombres, después de muchos años de incremento, llegó a un máximo en el periodo 2001-2003 y actualmente está empezando a disminuir (REDECAN, datos no publicados). Por el contrario, en las mujeres, aunque con tasas todavía bastante bajas, la incidencia aumentó de forma significativa pasando de una tasa de 7,0 por 100.000 en el periodo 1993-1997 a una tasa de 11,2 por 100.000 en el periodo 2003-2007.

Como consecuencia, aunque la incidencia sigue siendo mucho más elevada en hombres, la razón entre la incidencia de cáncer de pulmón en hombres y mujeres ha descendido. Si en el periodo 1993-1997 la proporción de hombres que desarrollaron cáncer de pulmón fue 9,6 veces superior a la de las mujeres, en el periodo 2003-2007 esta razón era de 6,3. Esta disminución de las diferencias de incidencia entre sexos también se observa en otros tumores relacionados con el tabaco, sobretodo en el de laringe, cavidad oral y faringe.

En cuanto a la edad al diagnóstico, alrededor de 2 de cada 3 pacientes se diagnostican a los 65 años o más, y menos del 2% se diagnostica en menores de 45 años. La edad media al diagnóstico es de alrededor de 70 años.

Estimar la incidencia y mortalidad **en la Comunidad de Madrid**, no es fácil con los datos disponibles en la actualidad. La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) es el órgano cooperativo de los registros de cáncer de base poblacional de Albacete, Asturias, Canarias, Comunidad Valenciana, Cuenca, Ciudad Real, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona. Actualmente no existe un registro de cáncer de la Comunidad de Madrid homologado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) por lo que REDECAN no aporta datos de registro Poblacional de la Comunidad de Madrid para el cálculo de estimaciones de incidencia y supervivencia del cáncer en España.

El Centro Nacional de Epidemiología, del Instituto de Salud Carlos III, elabora mapas y gráficos de las causas de muerte por cáncer en España y también dispone de mapas detallados a nivel de municipio generados a partir de la base de datos de mortalidad. Podemos conocer la mortalidad por provincias, año, sexo y tumor. El ISCIII facilita estos datos a través de su SERVIDOR INTERACTIVO DE INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA (ARIADNA): (<http://ariadna.cne.isciii.es/MapaP/>). De acuerdo con la información aportada en este servidor, en varones en el año 2012 fallecieron 2016 varones por cáncer de pulmón en la Comunidad de Madrid y en 2013 descendió esta cifra hasta 1917. En mujeres, el número de defunciones fue de 555 en el año 2012 que en 2013 ascendieron a 593.

La tasa cruda del cáncer de pulmón por Comunidades Autónomas en el año 2013 queda reflejada de la siguiente manera (Figura 1):

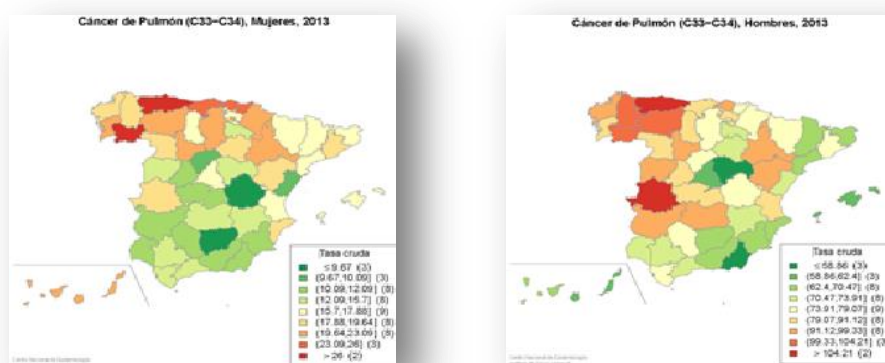


Figura 1: tasa cruda de cáncer de pulmón en mujeres (izquierda) y hombres (derecha) en 2013

Y la Tasa de Mortalidad por cáncer de pulmón en 2013 fue la siguiente:

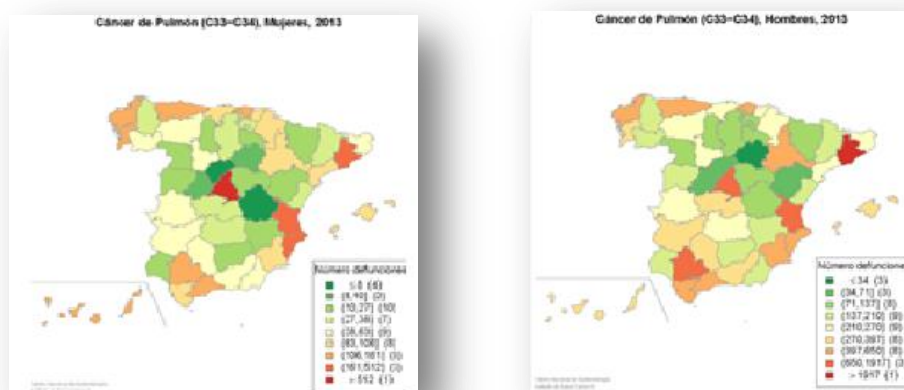


Figura 2: tasa de mortalidad en mujeres (izquierda) y hombres (derecha) en 2013

El estudio publicado en 2014 por López-Abente (Instituto Nacional de Epidemiología, ISCIII) analiza el patrón espacial municipal de la mortalidad asociada al cáncer de estómago, colorrectal, pulmón, mama, próstata y vejiga en España. Además muestra la tendencia temporal de la mortalidad por cáncer en los distintos municipios españoles (incluye datos de 8073 municipios) en el período 1989 – 2008.⁶ Para el cáncer de pulmón, el patrón geográfico permanece estable en el tiempo a diferencia de otros tumores como mama, colorrecto y vejiga. La distribución municipal de la mortalidad por cáncer de pulmón resultó ser muy diferente para hombres y para mujeres (Figura 3).

Todos estos datos vienen a reflejar que el cáncer de pulmón es un problema epidemiológico de gran magnitud debido a la alta incidencia y alta mortalidad, considerándose un problema de salud de primer nivel en los países desarrollados y en particular en nuestro país. Además, queda reflejada la gran repercusión de los cambios sociales y el estilo de vida en los procesos neoplásicos, ya que de esos 221.200 nuevos casos de cáncer de pulmón esperados en Estados Unidos para el año 2015, 105.590, es decir, un 47,73 %, se habrán producido en mujeres. Del mismo modo, un 45,3 % de las muertes esperadas por cáncer de pulmón para 2015 corresponden al género femenino. La tendencia creciente en la incidencia del cáncer de pulmón en la mayoría de países occidentales ha sido mucho más acusada entre las mujeres, sin duda en relación a los cambios en el hábito tabáquico. Con estos datos, la American Cancer Society llega a la conclusión de que en Estados Unidos uno de cada 13 varones y una de cada 16 mujeres (fumadores o no) desarrollaran un cáncer de pulmón a lo largo de su vida. En España los datos son algo similares aunque todavía las diferencias entre géneros permanecen marcadas, como previamente se ha expuesto.

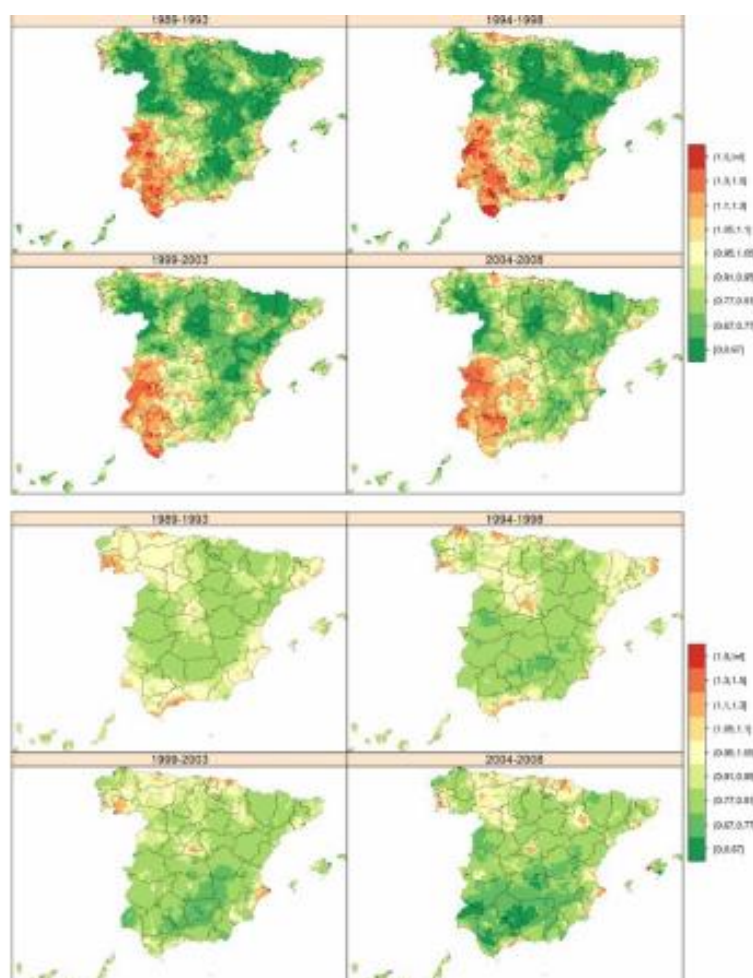


Figura 3: Distribución municipal del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres (arriba) y hombres (abajo) por lustro. Mapas independientes por quinquenios. España 1989 – 2008. Tomado de López-Abente⁶

Es importante además resaltar la alta mortalidad que conlleva el diagnóstico de cáncer de pulmón. Los datos de mortalidad expuestos nos ilustran su demoledor efecto, haciendo permanecer estables las cifras de mortalidad a lo largo de medio siglo a pesar de la evolución en su tratamiento. La supervivencia global a los cinco

años del diagnóstico de cáncer de pulmón varía entre el 5 y 16% en función del país y serie que analicemos.

Los datos expuestos hasta el momento corresponden al cáncer de pulmón considerado de forma global, si bien hoy sabemos que el pronóstico varía en función de los subtipos histológicos, y que incluso factores como el género, tradicionalmente no vinculado al distinto comportamiento de este grupo de tumores, parece ahora constituir un factor que afecta no solo a las características del mismo, sino también a la diferente respuesta al tratamiento, que podría ser mejor en mujeres.^{7,8}

2 ETIOPATOGENIA DEL CPNM

2.1 TABACO

Es el principal factor causal del cáncer de pulmón: el hábito tabáquico se relaciona con la mayoría de las muertes por cáncer de pulmón.⁹⁻¹² De las aproximadamente 300 sustancias químicas que contiene el tabaco en forma de cigarrillos y su humo, al menos 40 se sabe que son carcinogénicas. La nitrosamina 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol y los hidrocarburos policíclicos aromáticos como el benzopireno, inducen la formación de carcinomas broncogénicos en roedores, con

similares características histológicas y genético-moleculares que los que aparecen en seres humanos. El humo del tabaco se ha asociado a diversas mutaciones como en el gen p53 (apreciable en el 50-70% de los cánceres de pulmón) y en otros múltiples genes implicados en la carcinogénesis.¹²⁻¹⁴ El riesgo de padecer cáncer de pulmón es mayor a medida que aumenta el número de cigarrillos fumados al día y a mayor número de años fumando. La intensidad y duración del hábito tabáquico se describe con el "índice paquetes-año". El riesgo de desarrollar un carcinoma broncogénico disminuye progresivamente tras el cese del hábito tabáquico, si bien no llega a equipararse al riesgo de los que nunca han fumado. Los no fumadores expuestos al humo del tabaco (fumadores pasivos) también tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de pulmón.^{10,14-16}

Se sabe que diferentes carcinógenos del tabaco pueden producir mutaciones y que el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón puede estar en relación con distintos polimorfismos de los genes responsables de las vías de reparación del DNA como el x-ray cross-complementing group 1 (XRCC1) o el excision repair crosscomplementing group 2 (ERCC2).¹⁷ También se ha relacionado la susceptibilidad con polimorfismos en genes implicados en procesos inflamatorios como la ciclooxigenasa 2 (COX-2), o las interleukinas 6 y 8.¹⁸

2.2 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA:

Hasta el momento actual no existen perfiles genéticos conocidos que aumenten la susceptibilidad oncogénica al tabaco y permitan actuar en estrategias de cribado con potencial aplicación en prevención primaria. Dado que menos del 20% de los fumadores desarrollan a lo largo de su vida un cáncer de pulmón, se ha estudiado una posible agregación familiar observando un posible mayor riesgo en pacientes con familiares de primer grado con cáncer de pulmón, sobre todo si se trata de procesos de aparición precoz y en varios miembros de la familia.^{19,20} De cualquier modo, este riesgo queda claramente a la sombra del principal factor de riesgo, el tabaco.

2.3 EXPOSICIÓN A OTROS CARCINÓGENOS:

La Agencia Internacional para Investigación en Cáncer ha completado una lista de agentes carcinógenos responsables de cáncer de pulmón que incluye el arsénico, cromo, asbesto, níquel, cadmio, berilio, sílice y humos del diesel, etc. que, aunque ninguno se acerca al potencial de riesgo del tabaco, han demostrado aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón. De todos ellos el más significativo es el ASBESTO, ya que aumenta el riesgo de cáncer de pulmón especialmente en personas fumadoras. Se estima que alrededor del 3-4% de los cánceres de pulmón

se deben a exposición a asbesto. El GAS RADON, producido por la desintegración del radio 226, también causa cáncer de pulmón.^{21,22}

2.4 OTROS

Otros posibles factores de riesgo son enfermedades pulmonares previas o coexistentes como Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), asma, procesos inmunológicos, tuberculosis y sus secuelas, antecedentes personales de otros tumores, etc. Respecto a la contaminación ambiental, distintos estudios han evidenciado un incremento en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de pulmón en zonas de alta polución, con tasas de riesgo de entre 1,2 y 1,7.^{23,24}

3 CRIBADO PRECOZ

Numerosos esfuerzos se han llevado a cabo en busca de un método de cribado poblacional que permita el diagnóstico precoz cuando el tumor se halle aún en estadio localizado y pueda ser tratado con intención curativa disminuyendo así la mortalidad por este cáncer. El “National Lung Screening Trial” (NLST) es un estudio randomizado sobre más de 53000 pacientes fumadores o ex-fumadores importantes, que analiza los riesgos y beneficios del TC de baja dosis en comparación con las radiografías de tórax para detectar cáncer de pulmón en

población asintomática.²⁵ Los resultados de este estudio confirman que los individuos con factores de alto riesgo se benefician de screening con CT de baja dosis disminuyendo la tasa de mortalidad en un 20%.²⁶ Según este estudio, son los individuos de 55 a 74 años de edad con un índice paquete-año ≥ 30 , tanto fumadores como ex-fumadores que hayan dejado de fumar en los últimos 15 años, los que más se benefician. A raíz de la publicación de estos resultados múltiples instituciones como la NCCN, la ACS, US Preventive Services Task Force, la American College of Chest Physicians, la European Society for Medical Oncology y otras organizaciones recomiendan la realización de TC de baja dosis en pacientes sanos seleccionados fumadores y ex-fumadores de alto riesgo.²⁷⁻³¹ Además, no hay que olvidar la importancia que tiene el cese del hábito tabáquico y poner al alcance de la población estrategias para el cese del mismo. En España, la experiencia publicada por Sánchez- Salcedo confirma la viabilidad y eficacia del cribado mediante tomografía de baja dosis de radiación.³²

4 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualizada en el año 2015 aporta importantes cambios desde 2004.³³ El representante principal de los tumores pulmonares es el CPNM, y dentro de él, el más frecuente a nivel mundial es el adenocarcinoma. Tradicionalmente, ante el diagnóstico de un CPNM,

discriminar entre adenocarcinoma, carcinoma escamoso u otro tipo histológico no era un requerimiento que cambiara la conducta terapéutica. Sin embargo, este enfoque ha cambiado con el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos a dianas moleculares y en la actualidad es fundamental realizar el máximo esfuerzo por obtención una muestra tumoral que permita el preciso diagnóstico histológico y análisis molecular. Es más, en ocasiones la obtención de una segunda biopsia está justificada dada la importancia de una caracterización precisa del subtipo histológico y características moleculares de cara al pronóstico y tratamiento.³⁴

Más del 95% de los cánceres de pulmón se puede encuadrar en cuatro tipos histológicos principales:

- *adenocarcinoma*: actualmente ya es el tipo más frecuente a nivel mundial, y es sin duda el mayoritario entre no fumadores. Aparece sobre todo en la vía aérea distal, y cuando son subpleurales con frecuencia umbilican la pleura visceral, por el componente fibrótico que presentan en su interior.³⁵ No suelen afectar a vías aéreas principales. Las metástasis precoces principalmente en sistema nervioso central (SNC) y glándulas adrenales son habituales. El patrón de crecimiento lepidico, anteriormente llamado bronquioloalveolar, se caracteriza por la propagación de las células tumorales a lo largo del estroma, sin destruir las estructuras alveolares pulmonares. El intersticio tampoco se ve alterado, salvo por cierto componente inflamatorio.

- *carcinoma epidermoide o escamoso*: es el segundo en frecuencia. Se asocia intensamente con el tabaco y la mayoría son de localización central (bronquios lobares o segmentarios), apareciendo como una masa polipoidea o papilar en el interior de la luz bronquial. Suele producir obstrucción de la vía aérea, produciendo atelectasia o sobreinfección de las secreciones retenidas distalmente. Cuando las lesiones son grandes presentan necrosis central, a veces muy extensa, y que deja amplias áreas de muy difícil diagnóstico si no se dispone de la pieza entera. La cavitación es más habitual que en otros tipos histológicos. Las células presentan puentes intercelulares y/o queratinización.

A su vez, los carcinomas epidermoides y adenocarcinomas pueden presentar mayor o menor grado de diferenciación, lo cual también se ha correlacionado con el comportamiento biológico del tumor en algunos casos.³⁶

- *Carcinoma de células grandes*: constituye un 10% de los carcinomas de pulmón. Es un tipo de tumor que no presentando características de carcinoma microcítico tampoco presenta una diferenciación definida hacia adenocarcinoma o escamoso. Presenta un crecimiento rápido metastatizando precozmente en mediastino y SNC. Es por definición indiferenciado.

- *Carcinoma pulmonar de células pequeñas*: es el tercer tipo de cáncer de pulmón en frecuencia (15%-20%), aunque su incidencia está disminuyendo. Es agresivo, siendo frecuente que los pacientes presenten al diagnóstico síntomas generales y

metástasis a distancia (el 90% se diagnostica en estadio IV). El 98% de los pacientes son fumadores. La mayoría son tumores centrales con adenopatías mediastínicas voluminosas y no es infrecuente su presentación como síndrome de vena cava superior. Si bien responden inicialmente muy bien al tratamiento (quimioterapia / radioterapia), suelen desarrollar posteriormente resistencias.

- *Tumores neuroendocrinos*: representan un amplio espectro desde tumores poco agresivos de bajo grado, como el tumor carcinoide, hasta otros de alto grado, entre los cuáles se diferencian el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y el carcinoma neuroendocrino de células grandes. El estudio inmunohistoquímico es fundamental e incluye las determinaciones de Enolasa Neuronal Específica, Sinaptofisina, Cromogranina, o CD56.

4.1 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ADENOCARCINOMA

Dado que el término «carcinoma broncoalveolar» utilizado clásicamente para definir a los adenocarcinomas pulmonares con crecimiento lepidico incluye una variedad de entidades con tratamiento y pronóstico completamente diferentes, la terminología «carcinoma broncoalveolar» se considera actualmente imprecisa.³⁷

Por este motivo, en la clasificación del adenocarcinoma pulmonar publicada en febrero de 2011 conjuntamente por la *European Respiratory Society* (ERS), la *American Thoracic Society* (ATS) y la *International Association for the Study of*

Lung Cancer (IASLC)³⁸ se desaconseja seguir utilizando el término y se contemplan ocho categorías:

1. Adenocarcinoma in situ.
2. Adenocarcinoma mínimamente invasivo.
3. Adenocarcinoma predominantemente lepidico (no mucinoso).
4. Adenocarcinoma predominantemente invasivo con componente lepidico no mucinoso.
5. Adenocarcinoma mucinoso invasivo.
6. Adenocarcinoma micropapilar predominantemente invasivo.
7. Adenocarcinoma sólido predominantemente invasivo.
8. Variantes raras de adenocarcinoma invasivo, incluidos mucinoso invasivo, coloide, fetal y entérico.

Desde el punto de vista de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), se ha relacionado el valor SUVmax (*Standardized Uptake Value*) con el grado de malignidad y pronóstico de algunas de las ocho categorías mencionadas dado que el adenocarcinoma puede presentar baja captación de 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) por su baja tasa de crecimiento. De acuerdo a esto se catalogaría como (a) bajo riesgo: adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma mínimamente invasivo y adenocarcinoma predominantemente lepidico (no mucinoso); (b) riesgo intermedio:

mucinoso invasivo, predominante acinar, predominante papilar, y (c) alto riesgo: predominante sólido y adenocarcinoma predominante invasivo micropapilar.³⁹

4.2 ASPECTOS MOLECULARES

La evaluación por el anatomopatólogo es fundamental para clasificar el tipo histológico del tumor, determinar la extensión de la enfermedad, establecer el estado de la afectación de los márgenes quirúrgicos, y hacer estudios moleculares para determinar la existencia de alteraciones genéticas ya que la terapia dirigida a dianas moleculares es potencialmente muy efectiva en pacientes con mutaciones genéticas específicas o con reordenamientos. Las técnicas moleculares avanzadas han permitido identificar en el CPNM la amplificación de oncogenes e inactivación de genes supresores, sobre todo mutaciones en la familia de oncogenes ras. La activación del k-ras contribuye a la progresión del tumor especialmente en adenocarcinomas y constituye un factor pronóstico independiente. Otros cambios moleculares incluyen mutaciones en el gen del retinoblastoma (Rb) y en la proteína p53. En el caso de objetivarse un adenocarcinoma, se recomienda investigar si presenta mutación en el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) y/o reordenamiento en el gen ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase). Las alteraciones del EGFR han motivado el desarrollo de una terapia específica: los inhibidores de la tirosinquinasa. Está demostrado que esta terapia es eficaz cuando

las células tumorales tienen determinadas mutaciones del gen del EGFR ubicadas en los exones 19 y 21 en el 90% de los casos, y en menor proporción en los genes 18 y 20. Algunas alteraciones en el exón 18 determinan asimismo resistencia a esta terapia. Ésto ha dado lugar a que, ante el diagnóstico de un adenocarcinoma, se deban buscar estas alteraciones genéticas que determinarán la posibilidad de tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa.^{40–44} Hoy sabemos que el CPNM en pacientes no fumadores es genéticamente distinto del que se presenta en fumadores, incluyendo una menor frecuencia de k-ras y una mayor frecuencia de mutaciones en EGFR. De igual manera, la inmunohistoquímica puede ser imprescindible en los adenocarcinomas para diferenciar un tumor primario pulmonar de una metástasis en pulmón, diferenciar un adenocarcinoma de un mesotelioma pleural, y para determinar el estado neuroendocrino de un tumor.

Los aspectos moleculares del CPNM abarcan un extenso campo de conocimiento que no pretende ser el objeto de esta tesis.

5 PATRÓN DE DISEMINACIÓN DEL CPNM

La extensión regional y a distancia del tumor ocurre tras un tiempo indeterminado de crecimiento en el interior del parénquima pulmonar (estructuras alveolares y/o paredes bronquiales), donde el tumor invade los elementos vasculares y linfáticos

de la zona. En este proceso están implicados fenómenos de adhesión celular, tropismo vascular, angiogénesis, etc. Habitualmente la afectación tumoral de los ganglios linfáticos regionales precede a la extensión a distancia, aunque esto no es siempre así. Puesto que el sistema linfático pulmonar circula de forma paralela a las estructuras bronquiales, las primeras estaciones ganglionares se encuentran en las bifurcaciones subsegmentarias y segmentarias de las vías aéreas. El sistema linfático de los lóbulos pulmonares inferiores drena hacia el mediastino posterior y los ganglios subcarinales⁴⁵ el del lóbulo superior derecho hacia el mediastino superior, y el del lóbulo superior izquierdo hacia los linfáticos de la región paraaórtica y cerca de la salida de la arteria subclavia izquierda, en el mediastino anterior. También se dirigen linfáticos de esta procedencia hacia el mediastino superior, siguiendo en paralelo al bronquio principal izquierdo. Si bien la extensión regional de las células tumorales procedentes del pulmón habitualmente se hace de forma anterógrada y escalonada (desde las distintas regiones ganglionares ipsilaterales (N1) primero y centrales mediastínicas (N2) cruzan al lado contralateral del mediastino (N3)), en ocasiones se producen "skip metastases", concepto que hace referencia al fenómeno por el cual las células tumorales pueden asentar en ganglios de determinadas estaciones o regiones sin afectar a los situados previamente en su camino.

El propio tumor, por su extensión y crecimiento locales, puede invadir por contigüidad estructuras anatómicas vecinas en el tórax y en el cuello (pared torácica, diafragma, mediastino, grandes vasos, corazón, esófago, estructuras nerviosas, etc.).

La diseminación a distancia es generalmente hematógena y da lugar a implantes metastásicos en cerebro, hueso, hígado y glándulas suprarrenales, como órganos más frecuentemente afectados. Otro lugar frecuente de metástasis es el propio pulmón, bien por embolización endobronquial, o bien por vía linfática o hematógena. La aparición de lesiones pulmonares sincrónicas (y también metacrónicas en el caso de tumores tratados y potencialmente curados en el pasado) sin relación directa de contigüidad con el tumor original, abre la duda ante la posible naturaleza de la misma como metástasis o como un segundo tumor pulmonar primario sincrónico. La distinción a menudo no es fácil y condiciona la estrategia terapéutica a seguir ante esos pacientes.

6 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

Conocer el estadio en que se halle la enfermedad permite decidir el tratamiento, conocer su pronóstico y comunicar resultados finales comparables entre distintas

instituciones y medios. Así pues, la correcta estadificación desde el primer momento es clave.

El sistema TNM (Tumor, ganglios (Nodes) y Metástasis a distancia) fue propuesto por Pierre Denoix en 1946. Este sistema permite la agrupación de pacientes en estadios dentro de los cuales el pronóstico y tratamiento son similares.⁴⁶ La primera recomendación en este sentido fue publicada en 1966 por la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) en Ginebra. En 1973 comienza a aplicarse la estadificación por estadios basados en el TNM siendo reemplazado este sistema por el de la UICC en 1978. Mountain en 1986 sentó las bases de la estadificación moderna del CPNM.⁴⁷ Este “Nuevo Sistema de Estadificación Internacional del Cáncer Pulmonar” se basaba en su propia base de datos, con casi 4000 pacientes con cáncer de pulmón seguidos durante al menos dos años. Es el sistema aceptado a nivel internacional y fue ampliamente aceptado por la AJCC, la UICC y los comités para el cáncer de Alemania y Japón. En los años posteriores se han ido publicando progresivas actualizaciones siendo la TNM 7ª edición publicada en 2009 la edición vigente.^{48–50} De acuerdo a ésta se debe emplear también el sistema TNM para estadificar los carcinomas de pulmón de células pequeñas y los tumores carcinoides. En la [Tabla 2](#) se expone la clasificación actual y se señalan los principales cambios respecto a la versión predecesora (6ª edición). Esta última actualización es la utilizada en este trabajo.

7ª Edición / En azul consideraciones de la 6ª edición	
T1	≤3cm T1a ≤ 2cm T1b > 2-3 cm
T2	Bronquio principal ≥2cm de carina invade pleura visceral; atelectasia parcial T2a>3-5cm T2b>5-7cm
T3	>7cm; pared torácica, diafragma, pericardio, pleura mediastínica, bronquio principal a <2cm de carina, atelectasia total, nódulo(s) separado(s) en el mismo lóbulo (era T4)
T4	Mediastino, corazón, grandes vasos, carina, tráquea, esófago, vértebra Nódulo(s) separado(s) en diferente lóbulo ipsilateral (era M1)
N1	Peribronquial ipsilateral, hilar ipsilateral
N2	Mediastino ipsilateral, subcarinal
N3	Mediastino o hilio contralateral, escaleno o supraclavicular
M1a	Nódulo(s) separado(s) en pulmón contralateral; nódulos pleurales; derrame maligno pleural o pericárdico (era T4)
M1b	Metástasis a distancia

Tabla 2: TNM 7ª edición. Tomado de www.uicc.org

Dado que la clasificación TNM se ha realizado a partir de datos retrospectivos, y que carece de detalles anatómicos precisos sobre la extensión tumoral, el número de estaciones ganglionares afectadas o las diferencias entre los distintos lugares de afectación metastásica a distancia, la IASLC ha puesto en marcha un proyecto

prospectivo encaminado a actualizar la clasificación TNM en el año 2016 (TNM 8ª edición), validando todos los descriptores T, N y M. La nueva clasificación es probable que incluya parámetros adicionales, tales como la histología del tumor, marcadores tumorales, genética molecular y datos demográficos de la población.⁵¹⁻

55

6.1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA Vs PATOLÓGICA

La extensión que se puede apreciar de una neoplasia en función de los hallazgos radiológicos puede no verse confirmada cuando el paciente se opera y se realiza un estudio macro y microscópico de la enfermedad. Por este motivo se diferencian dos tipos de estadificación:

- *Clínica*, en función de hallazgos obtenidos por cualquier procedimiento que excluya la cirugía, como son la historia clínica, el examen físico, los estudios radiológicos, endoscópicos, análisis de líquido pleural, incluyendo incluso la realización de biopsias quirúrgicas de estructuras potencialmente afectadas.
- *Quirúrgico-patológica*, que parte de la información obtenida en el momento del acto operatorio y termina con el estudio anatomopatológico completo de la pieza resecada. El grado de extensión ganglionar (N) será tanto más exacto cuanto más completa sea la linfadenectomía mediastínica que se realice en el acto quirúrgico.

6.1.1 PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Ante la sospecha de cáncer de pulmón, se recomienda una evaluación clínica completa que proporcione una aproximación inicial de la etapa del tumor, siendo la radiografía de tórax habitualmente la primera prueba que permite sospechar la existencia de un cáncer de pulmón.⁵⁶ Se recomienda completar el estudio con TC con contraste puesto que va a orientar la estadificación inicial.^{35,57,58} En relación con el tumor primario (T), la TC permite obtener una información detallada sobre el tamaño, la localización, sus relaciones anatómicas con estructuras vecinas, y puede detectar nódulos de muy pequeño tamaño, habitualmente no detectables mediante radiografía de tórax. Para la valoración de la afectación ganglionar, se acepta el tamaño de 1 cm en el eje corto de las adenopatías como el límite superior de la normalidad, aunque este criterio no siempre es útil para discernir entre ganglios malignos y benignos.⁵⁸ Estas limitaciones en el rendimiento diagnóstico obligan a confirmar los hallazgos de la TC mediante otras pruebas que aporten mayor sensibilidad como la 18F-FDG PET/TC. Tanto la TC como la PET asocian un importante porcentaje de falsos positivos y falsos negativos.⁵⁹ Según la revisión realizada por Toloza, y cuyos resultados no han variado en los últimos años, la TC muestra en la evaluación de la afectación ganglionar mediastínica una sensibilidad del 57%, una especificidad del 82%, un valor predictivo negativo del 83% y un valor predictivo positivo del 56%. Por su parte la revisión realizada por el

American College of Chest Physicians (ACCP) para la elaboración de la segunda edición de su guía clínica basada en la evidencia encontró para la PET una sensibilidad media entre los distintos estudios analizados del 74% (rango del 29% al 79%) y una especificidad del 85% (rango del 82% al 88%).⁵⁸ El valor predictivo negativo alcanzó el 93% y el valor predictivo positivo el 79%. Para la evaluación del mediastino, la eficacia de la PET es por tanto superior a la de la TC, aunque varía según la estirpe histopatológica: para el adenocarcinoma, el Valor Predictivo Positivo (VPP) de la 18F-FDG PET/TC es del 50%, y el Valor Predictivo Negativo (VPN) del 77,8%; mientras que para el carcinoma escamoso dichas cifras son del 23,1% y del 96,3%, respectivamente.⁶⁰ Cuando la prevalencia de infecciones endémicas es elevada, la especificidad de la captación de FDG disminuye.⁶¹ Por todo lo dicho la utilización de la 18F-FDG PET/TC resulta en una menor tasa de toracotomías innecesarias, especialmente para los estadios IIIA–N2/IIIB.⁶²

La resonancia magnética torácica se recomienda sólo en casos seleccionados, como en los tumores del sulcus superior, por su superioridad sobre la TC para evaluar la invasión del plexo braquial, los vasos mediastínicos o el cuerpo vertebral, y la posible invasión del canal medular. La PET–RM, disponible actualmente en tan sólo unas pocas instituciones en todo el mundo, con la tecnología actual no ha demostrado un claro mayor rendimiento frente a la 18F-FDG PET/TC en la estadificación torácica.⁶³

En suma, la 18F-FDG PET/TC se considera estándar para la estadificación no invasiva del mediastino y para la detección de metástasis a distancia en el CPNM.

Para el diagnóstico de confirmación, la citología de esputo es un método aceptable, pero de ser negativo deben realizarse otros procedimientos diagnósticos.⁵⁸ En lesiones centrales el diagnóstico de confirmación se puede obtener mediante fibrobroncoscopia con biopsia bronquial (BB), biopsia transbronquial (BTB), estudio citológico del aspirado bronquial (BAS) o estudio citológico del lavado bronquioalveolar (BAL). La rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia depende de la localización del tumor (central o periférica), y de la forma de presentación (exofítica, submucosa o peribronquial).³⁶ Cuando la fibrobroncoscopia no es diagnóstica y persiste la sospecha, se deben llevar a cabo más pruebas como la Punción-Aspiración con Aguja Fina (PAAF) o la biopsia percutánea guiada mediante métodos de imagen.⁵⁸ En ocasiones puede ser necesaria incluso la toracoscopia para llegar al diagnóstico de una lesión sospechosa pulmonar. Es importante también que, siempre que sea posible, se tomen muestras de la lesión que establezca el estadio más avanzado dado que si se toman muestras sólo del propio tumor se realizará el diagnóstico, pero si se obtienen de las posibles metástasis, se diagnosticará y estadificará el tumor.

En la actualidad el tratamiento con SBRT torácica únicamente está indicado a día de hoy en CPNM en estadios iniciales sin afectación mediastínica (T1-T2 N0) y en

el tratamiento de oligometástasis pulmonares u oligorrecurrencias, por lo que es clave descartar la afectación ganglionar (N+) previa a la indicación de este tratamiento.

6.1.2 ESTADIFICACIÓN INVASIVA DEL MEDIASTINO:

a) técnicas no quirúrgicas:

Cuando se objetiva infiltración tumoral extensa del mediastino, la evaluación radiográfica suele ser suficiente sin confirmación mediante estudios invasivos.³⁶ Sin embargo, en pacientes con discreto aumento de tamaño de ganglios linfáticos (sin metástasis a distancia), o con captación en mediastino objetivada en la PET pero apariencia normal en la TC, se recomienda la estadificación invasiva del mediastino mediante técnicas invasivas no quirúrgicas como primera opción. Esta recomendación se basa en la disponibilidad de estas tecnologías como son la punción con aguja fina por vía endoscópica bronquial (EBUS) o esofágica (EUS).^{58,64} Si bien son técnicas operador-dependiente, un metaanálisis publicado en 2009 por Gómez y col, que incluía 12 estudios con un total de 1292 pacientes, mostró para el EBUS una sensibilidad del 93%, una especificidad del 100%, un 9% de falsos negativos (rango 1-37%) y ningún falso positivo.⁶⁵ Otro metaanálisis analizando el rendimiento del EUS en estos pacientes encontró una sensibilidad del 83%,⁶⁶ que alcanza el 92% en otros estudios, con una precisión diagnóstica

entre el 83 y el 93%.⁶⁷ Los puntos clave en el momento actual sobre este tipo de técnicas los resume Kuzdzal:⁶⁸

- Permiten la obtención de suficiente muestra citológica e histológica para el diagnóstico y estudios biomoleculares.
- Son seguras y más baratas que las técnicas de estadificación quirúrgica.
- Mejoran el rendimiento diagnóstico sobre otras pruebas mínimamente invasivas.

b) técnicas quirúrgicas

La mediastinoscopia se considera la técnica de elección para la estadificación ganglionar del CPNM si bien las citadas técnicas invasivas no quirúrgicas están comenzando a desbancarla.^{69,70} Se considera que la mediastinoscopia de estadificación debe estudiar al menos las regiones ganglionares 4R, 4L y 7 ([Figura 4](#)) para considerarla aceptable en la estadificación del CPNM. Es recomendable además incluir muestras de 2R y 2L.^{70,71} Otras técnicas de linfadenectomía preoperatoria como son la Linfadenectomía Mediastínica Transcervical Extendida (TEMLA) y la Linfadenectomía Mediastínica Videoasistida (VAMLA) alcanzan regiones ganglionares más distales, pero no son técnicas usadas de rutina por el momento. La sensibilidad de la mediastinoscopia para la estadificación ganglionar

del CPNM oscila entre el 86% y el 95% en los estudios más recientes, con una precisión diagnóstica entre el 85% y el 98%.⁷¹

TÉCNICA	TERRITORIO GANGLIONAR
PAAF transbronquial a ciegas (TBNA) o ecodirigida (EBUS)	2, 3p y 4, 7, 10, 11
PAAF transesofágica (EUS-PAAF)	4L, 5, 7, 8 y 9. En ocasiones 4R, 2R y 2L
EUS-PAAF y EBUS-PAAF	TODOS los territorios ganglionares mediastínicos (excepto el 6)

Tabla 3: Procedimientos de estadificación mediante técnicas no quirúrgicas

TÉCNICA	TERRITORIO GANGLIONAR
MEDIASTINOSCOPIA	2R y 2L, 4R y 4L, 7, 10R y 10L
MEDIASTINOTOMÍA ANTERIOR PARAESTERNAL IZQUIERDA	4L, 5 y 6
TORASCOSPIA	TODOS los territorios ganglionares homolaterales (no puede descartar afectación N3)

Tabla 4: Procedimientos de estadificación mediante técnicas quirúrgicas

6.1.3 ESTADIFICACIÓN EXTRATORÁCICA:

A pesar de que la evaluación clínica inicial no objeive enfermedad extratorácica, la 18F-FDG PET/TC (donde esté disponible) se recomienda para evaluar las metástasis (excepto para evaluación del cerebro).³⁶ Los resultados de la PET, o de la 18F-FDG PET/TC, dada su elevada sensibilidad para detectar metástasis a distancia, pueden ser relevantes para modificar el plan terapéutico. Si la exploración 18F-FDG PET/TC no está disponible para la estadificación, la TC de tórax debe siempre incluir el hígado y las glándulas suprarrenales. Además, en pacientes con enfermedad localmente avanzada se sugiere el estudio de cerebro mediante realización de resonancia magnética (RM) cerebral, incluso en ausencia de manifestaciones clínicas, o en su defecto mediante TC.³⁶

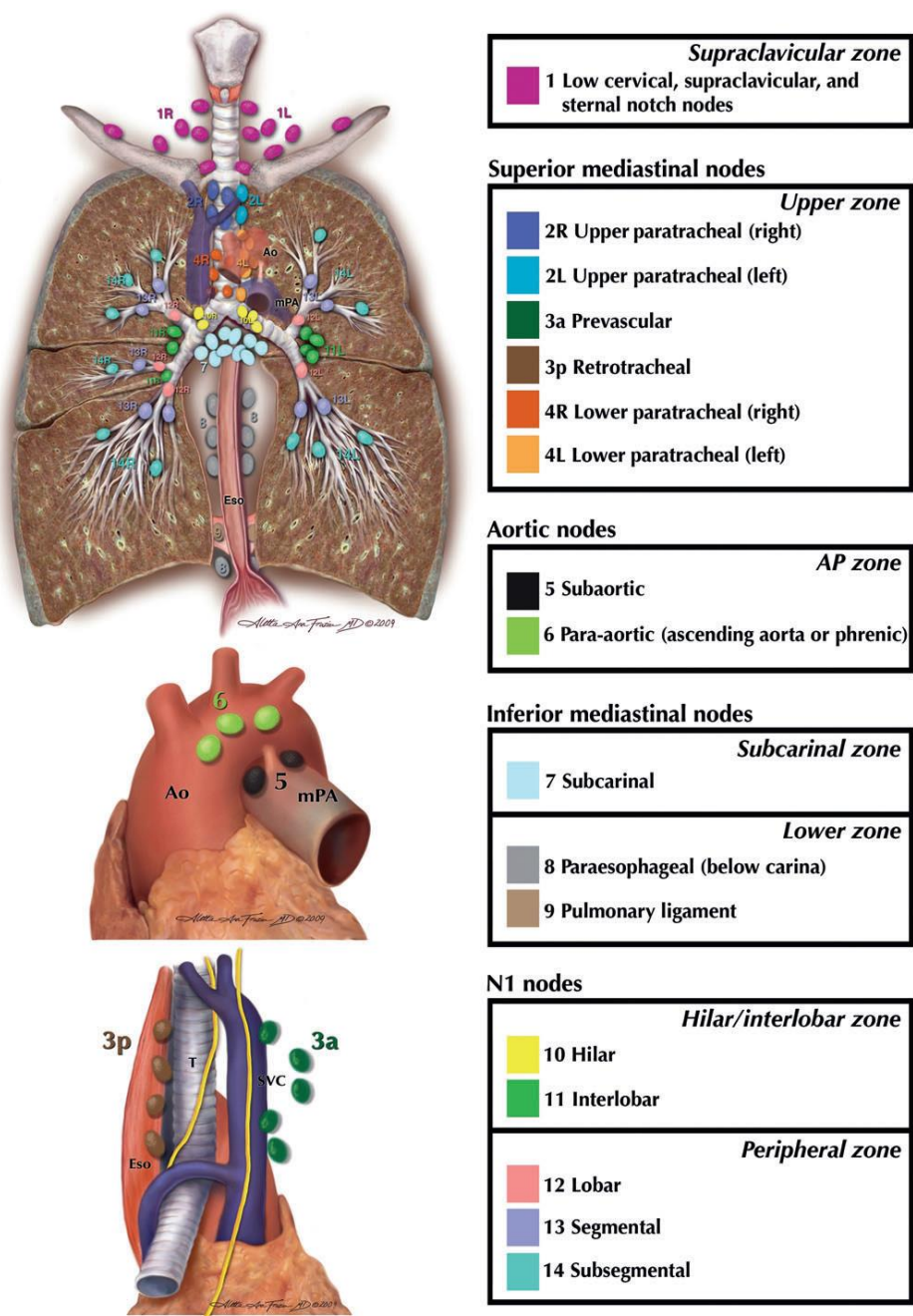


Figura 4: Mapa ganglionar IASLC que agrupa las estaciones ganglionares por zonas. Desarrollado por el "Lung Cancer Staging Project" de la "International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)"

7 VALORACIÓN RADIOLÓGICA DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

El hallazgo incidental de nódulos pulmonares solitarios (NPS) es cada vez más frecuente por el creciente uso de la TC para indicaciones no oncológicas, por ejemplo TC cardíaca para la evaluación de la enfermedad de las arterias coronarias o angio-TC para el diagnóstico de la embolia pulmonar. El 95% de los NPS son debidos a alguno de los siguientes 5 motivos: cáncer de pulmón, granuloma, metástasis única, hamartoma y tumores carcinoides. Dada que la incidencia de malignidad es alta, su valoración cuidadosa es importante, para lo que hay que tener en cuenta tanto criterios clínicos como radiológicos.

Como se ha comentado, la TC tiene poca especificidad para predecir la malignidad de un nódulo pulmonar, por lo que hay publicadas diversas evaluaciones de riesgo para predecir la probabilidad de malignidad del NPS.^{72,73} Siguiendo la Medicina Basada en la Evidencia (MBE),⁷⁴ cuando la probabilidad pre-test de malignidad es 5 - 60% y el nódulo es igual o mayor a 8–10mm, se debe realizar 18F-FDG PET/TC para caracterizar el nódulo;^{75,76} La 18F-FDG PET/TC muestra una sensibilidad combinada de 89% y una especificidad del 75% para la detección de malignidad en el NPS. Sin embargo, en nódulos menores de 8-10mm, la tasa de falsos negativos se eleva.⁷² Además, en poblaciones con enfermedad pulmonar endémica, la especificidad de la 18F-FDG PET/TC disminuye al 61%.⁷⁷ Ashraf propone combinar la captación de FDG en la 18F-FDG PET/TC y el tiempo de

duplicación del volumen para discriminar nódulos benignos de malignos, con valores de sensibilidad y especificidad del 90% y 82% respectivamente.⁷⁸

8 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas presentes al diagnóstico del CPNM son variables y dependen fundamentalmente de la extensión locorregional de la enfermedad, si bien también produce síntomas sistémicos e incluso en ocasiones el diagnóstico es en un paciente totalmente asintomático.

Los síntomas se pueden clasificar en varios grupos:

- Generales (astenia, anorexia, pérdida de peso).
- Respiratorios, producidos por el propio tumor mientras está confinado al parénquima pulmonar (atelectasias obstructivas, neumonías, hemoptisis, tos, disnea, derrame pleural, etc.).
- Por extensión local directa a estructuras adyacentes (dolor torácico, parálisis diafragmática, síndrome de vena cava superior, disfagia, disfonía, síndrome de Horner, pericarditis, etc.).
- Por diseminación a distancia (dolor osteoarticular, fracturas patológicas, fenómenos neurológicos centrales, disfunciones endocrinas, etc.).

- Secundarios a síndromes paraneoplásicos (endocrinos, hematológicos, neurológicos, etc.).

9 TRATAMIENTO DEL CPNM EN ESTADIOS INICIALES (I y II)

9.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La estrategia terapéutica del cáncer de pulmón comprende el tratamiento con cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico (quimioterapia, dianas moleculares, inmunoterapia, etc.). De ellas, la resección quirúrgica completa es la que ofrece más probabilidades de curación. En pacientes potencialmente resecables en que la cirugía no es posible por alto riesgo de morbi-mortalidad, la radioterapia con intención radical en sus diferentes modalidades puede ser una alternativa terapéutica como se describe a continuación.

9.1.1 CONSIDERACIONES PREOPERATORIAS.

Plantear cirugía a pacientes considerados de alto riesgo operatorio se convierte en algunos casos en un reto. De acuerdo a la guía clínica publicada por la European Society of Thoracic Surgery (ESTS) y la European Respiratory Society (ERS), la evaluación de la función cardiorrespiratoria previa a un tratamiento radical

(quirúrgico o quimiorradioterápico) conllevaría una valoración cardiológica clínica básica, y en aquellos pacientes con bajo riesgo cardiológico se pasaría a la evaluación de la función pulmonar.⁷⁹ En todos los casos debe realizarse una espirometría con estudio de difusión. El volumen espiratorio en el primer segundo (FEV1) y el cálculo del FEV1 predicho postoperatorio (ppo-FEV1) son los parámetros más utilizados. Además, se debe realizar un test de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en todos los pacientes. La predicción postoperatoria de los distintos parámetros se hace calculando el número de segmentos pulmonares que se van a resear. La realización de gammagrafía pulmonar cuantificada de ventilación y/o perfusión se reserva a casos límite o ante la previsión de realización de una neumonectomía. Los tests de esfuerzo están indicados en pacientes con FEV1 o DLCO por debajo del 80% de los valores normales calculados por edad, peso y talla. El cálculo o estimación del consumo de oxígeno máximo (VO2 máximo) se ha relacionado con el riesgo quirúrgico.⁸⁰ La prueba más sencilla y que ha superado en valor predictivo incluso al test de la marcha es la desaturación asociada a subir escaleras. Distintos estudios han demostrado que la rehabilitación respiratoria antes de la resección pulmonar y en el postoperatorio inmediato mejora los resultados quirúrgicos y disminuye los riesgos. También se recomienda un programa de deshabituación tabáquica, porque parece que dejar de fumar al menos tres semanas antes de la cirugía disminuye el riesgo de complicaciones postoperatorias.⁸¹

Decidir si un paciente con CPNM en estadio I tiene alto riesgo quirúrgico o debe considerarse inoperable no sólo conlleva la valoración de la función cardiorrespiratoria sino que debe de ser una valoración clínica multidisciplinar, y una valoración global del paciente considerando también factores psicológicos, su entorno familiar y social, la posibilidad de contar con cuidadores, su nivel de autonomía-dependencia, etc.

9.1.2 TIPO DE CIRUGÍA EN EL CPNM ESTADIO I

La supervivencia a cinco años del CPNM en estadio I tras la resección quirúrgica es elevada (55-85% según distintas series publicadas).

Para nódulos periféricos de pequeño tamaño, algunos autores han defendido una resección menor (segmentectomía típica o atípica) con la finalidad de preservar mayor cantidad de tejido pulmonar obteniendo la misma supervivencia a largo plazo,^{82,83} si bien el estudio publicado por el Lung Cancer Study Group (LCSG) sugiere que existe hasta tres veces más riesgo de recidiva local en estos casos.⁸⁴

El metaanálisis desarrollado en Japón por Nakamura y colaboradores, con un total de casi tres mil pacientes, no aprecia diferencias significativas en la supervivencia.⁸⁵ Es por ello que puede recomendarse la resección sublobar en pacientes con tumores periféricos menores de 2cm sin afectación ganglionar mediastínica (grado de recomendación 1B). Sin embargo, el grado de esta

recomendación es bajo⁸⁶. La segmentectomía anatómica se acepta en pacientes con nódulos de 2-3cm de diámetro (T1b) si los márgenes son superiores a 1cm, o bien en pacientes con mala función pulmonar en estadio I. El antecedente de una lobectomía también parece razón suficiente para evitar una nueva lobectomía. De nuevo son recomendaciones de poco peso.^{86,87} Los resultados del ensayo randomizado fase III ACOSOG Z4032 [American College of Surgeons Oncology Group] comparando resección sublobar vs resección sublobar + braquiterapia en pacientes de alto riesgo quirúrgico muestran que la resección sublobar es una opción para pacientes de alto riesgo siempre que se logren márgenes libres de al menos 1cm, alcanzando supervivencia global a 3 años del 71,4%.⁸⁸ Para márgenes <1cm las recaídas ascendieron al 19,3%. La adición de braquiterapia no mejoró los resultados de control local ni supervivencia, por lo que se desestima su utilidad.

Actualmente hay al menos 2 estudios prospectivos randomizados comparando la eficacia de la resección sublobar o segmentectomía versus lobectomía en pacientes con CNMP ≤ 2 cm: el CALGB 140503 y el JCOG0802 / WJTOG4607L, que ayudarán a conocer el papel de las resecciones más limitadas en tumores pequeños.

Para nódulos pequeños más centrales, generalmente es necesario realizar una lobectomía o incluso una neumonectomía para conseguir una resección completa,

por lo que deben valorarse nuevas técnicas quirúrgicas como la sleeve lobectomy.⁸⁹

9.1.3 TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS CIRUGÍA

Para pacientes con estadio IA, no suele ofrecerse tratamiento complementario tras cirugía. Sin embargo, aquellos con márgenes positivos deben ser reintervenidos, o en caso de desestimar la reintervención, recibir radioterapia adyuvante.

En pacientes con tumores T2 se debe valorar tratamiento sistémico con quimioterapia adyuvante cuando presentan alguno de los siguientes factores de riesgo:^{90,91}

- Tumores pobremente diferenciados.
- Invasión vascular.
- Resección en cuña.
- Tamaño > 4cm.
- Invasión de la pleura visceral.
- Falta de correcta estadificación ganglionar mediastínica (Nx).
- Márgenes de resección positivos.

Los pacientes con estadio II (T1-T2aN1; T2bN1; T3N0) deben recibir quimioterapia adyuvante (\pm reintervención o RT si márgenes positivos).⁹²⁻⁹⁴

La [Tabla 5](#) expone la supervivencia por estadios tras resección quirúrgica completa R0.

ESTADIO	SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS
IA (T1aN0)	77%
IA (T1bN0)	71%
IB (T2aN0)	58%
IIA (T2bN0)	49%
IIB (T3N0)	35%
IIA-B (TxN1)	38%

Tabla 5: Supervivencia en CPNM completamente resecado. Tomado de Rami-Porta et al. (151)

9.2 TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DEL CPNM EN ESTADIOS INICIALES

Como ya se ha mencionado previamente, cuando se decide únicamente realizar seguimiento sin aplicar ningún tratamiento oncológico activo, la mortalidad por cáncer es superior al 50% y la supervivencia global a 5 años no supera el 10%.⁹⁵ Así pues, cuando la cirugía no es posible en estos pacientes, es preciso buscar un tratamiento alternativo.

9.2.1 RADIOTERAPIA EXTERNA CONVENCIONAL

La RT externa convencional demostró mejor supervivencia que la "observación con el mejor tratamiento de soporte"⁹⁶ y por tanto fue considerada hasta hace pocos años como el tratamiento de elección en pacientes inoperables con CPNM en estadio inicial. Sin embargo, únicamente logra supervivencias del 20-35% a 3 años, con tasas de fracaso local del 40-60%.^{97,98} Ésto es debido principalmente a que con radioterapia convencional hay un riesgo muy alto de toxicidad cuando se supera la dosis biológica equivalente (BED) de aproximadamente 80 Gy, dosis aún subóptima para la erradicación de la enfermedad en la mayoría de los pacientes.

Dado que la SBRT ofrece mejores resultados tanto en control de la enfermedad como en su toxicidad, el tratamiento de elección para pacientes inoperables con CPNM en estadio inicial ha pasado de ser la RT externa convencional a ser la SBRT, y así consta en las guías de práctica clínica de la NCCN y de la ESMO desde el año 2013.^{29,57,99}

9.2.2 RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA (SBRT) TORÁCICA

La SBRT o también llamada Radioterapia Ablativa estereotáxica (SABR) consiste en la irradiación precisa de un volumen extracraneal muy definido alcanzando dosis biológicamente muy potentes habitualmente en 3-8 fracciones durante 1 a 3

semanas, lo que supone una ventaja en cuanto a cumplimiento y a coste-efectividad frente al tratamiento clásico para estadios I de NSCLC con radioterapia externa normofraccionada (dosis de 50-66 Gy en 25-33 sesiones durante un tiempo aproximado de 5-6 semanas y media). Además, las altas dosis biológicas equivalentes han demostrado tasas de control local y supervivencia de alrededor del 85% y 60% respectivamente a los 3 años, con medianas de supervivencia de 4 años para pacientes médicamente inoperables.^{97,98,100-108}

La SBRT se considera hoy en día el tratamiento de elección en pacientes con CPNM T1-2N0M0 médicamente inoperables. Es también una alternativa a la cirugía para pacientes de alto riesgo quirúrgico, ancianos, o aquellos que rechazan ser intervenidos.^{100,104,109-111} Su uso está en aumento globalmente, como lo corroboran encuestas realizadas en países como US,¹¹² Japón¹¹³ y Holanda,¹⁰⁴ y queda reflejada como opción terapéutica en las guías de distintos grupos de tratamiento del cáncer de pulmón.^{29,99}

La implementación en el HCSC de Madrid de esta técnica para el tratamiento de pacientes inoperables o de alto riesgo quirúrgico con CPNM en estadios iniciales es el objetivo principal de este trabajo, por lo que se ha dedicado un apartado (parte II de la introducción) para profundizar en el conocimiento de ésta.

9.2.3 RADIOFRECUENCIA PARA TRATAMIENTO DEL CNMP EN ESTADIO I

La Ablación por Radiofrecuencia (RFA) consiste en la introducción de un electrodo en el propio tumor guiada habitualmente por TC (bajo sedación o anestesia general), y administrar corriente eléctrica de alta frecuencia a través de ese electrodo. De esta manera se produce una necrosis coagulativa en el tejido adyacente al electrodo debido al calor que se genera. El objetivo es la ablación del tumor incluyendo un margen habitualmente de 0,5cm.¹¹⁴ Su principal ventaja es que se puede realizar en una única sesión y no precisa hospitalización. Son candidatos para RFA los pacientes con tumores menores de 4cm localizados a más de 1cm de la vía aérea principal o de los grandes vasos. Estas localizaciones deben excluirse por el alto riesgo de complicaciones potencialmente letales que tienen, así como por el riesgo de que el flujo sanguíneo disipe el calor producido por el electrodo en el caso de colocarse éste cercano a vasos sanguíneos, con lo que se perdería la efectividad del tratamiento. En general es un procedimiento bien tolerado y seguro en manos expertas siendo el neumotórax autolimitado la complicación más frecuente (5-60% según las series).^{114–119}

La primera evidencia del uso de RFA para el tratamiento del cáncer de pulmón viene de la mano de Dupuy et al. en el año 2000,¹²⁰ habiendo ido su uso en aumento desde entonces tanto para tumores primarios pulmonares como para metástasis pulmonares entre otras localizaciones. La evidencia científica de la

efectividad de la RFA para el tratamiento del CNMP en estadio I es aún limitada y la mayoría de ésta proviene de pequeñas cohortes de pacientes con CNMP en estadio I y con metástasis pulmonares, que rechazan cirugía o son médicamente inoperables. La revisión sistemática de Hiraki publicada en 2014 únicamente pudo incluir 14 estudios, algunos de los cuales se habían llevado a cabo sobre pacientes con CPNM o con metástasis pulmonares conjuntamente, y la mayoría incluía menos de 50 pacientes (destaca la serie de L. Huang¹²¹ que incluyó 237 pacientes).¹¹⁵ En esta revisión sistemática se objetiva una incidencia de neumotórax de hasta el 63% si bien únicamente requirieron tubo de drenaje menos del 15% de los procedimientos. Otras complicaciones importantes descritas, si bien son raras, son: derrame pleural, hemotórax, neumonía o neumonitis, neuropatía, fístula broncopleural, hemoptisis, empiema, dolor, hematoma en pared torácica o neumomediastino. La supervivencia global a 3 y 5 años para los pacientes con CNMP en estadio I fue del 36-88%, y 25-61% respectivamente según las series. La mediana de supervivencia varía entre 29 y 67 meses. La supervivencia causa específica a 3 años para estos pacientes fue del 59-88%. Al comparar con otros tratamientos locales como la resección sublobar y la SBRT, la RFA resultó tener una tasa de recurrencias locales mayor, por lo que concluyen que la RFA debe reservarse para pacientes con CNMP en estadio I no candidatos a cirugía de resección sublobar ni a SBRT. En este sentido destaca la comparativa de los resultados en estudios prospectivos utilizando resección sublobar (ACOSOG

Z4032), SBRT (RTOG 0236) y RFA (ACOSOG Z4033) donde la tasa de mortalidad no era significativamente distinta entre estas tres modalidades de tratamiento.¹²²

Recientemente una nueva revisión sistemática comparando el resultado clínico del tratamiento con RF vs SBRT en pacientes médicamente inoperables confirma la menor tasa de recaídas locales con SBRT a 1, 2, 3 y 5 años del tratamiento si bien la supervivencia global no fue diferente.¹²³ La complicación más frecuente con RFA fue el neumotórax (31% de los pacientes). Dado que esta revisión sistemática sólo incluía 328 pacientes tratados con RFA en 13 estudios (vs 2767 de 31 estudios tratados con SBRT), estos resultados deben ser tomados con cautela y validados con mayor número de pacientes.

La RFA se perfila también como tratamiento eficaz de recaídas tras cirugía, QT o RT especialmente en tumores menores de 3 cm.¹²⁴ Una nueva posibilidad terapéutica que se baraja es la combinación de RFA con RT externa, si bien este enfoque es aún experimental: la ablación térmica es más efectiva en el centro del tumor dado que en la periferia el calor se disipa, mientras que la SABR parece ser más efectiva en la periferia del tumor debido a la hipoxia y necrosis que existe en el centro.

Aunque la RFA presenta resultados prometedores en pacientes bien seleccionados, la SABR ha demostrado mejores tasas de SG en estudios

prospectivos con mayor número de pacientes y es por tanto la técnica de elección en muchas instituciones frente RFA.^{100,101,125,126}

10 SEGUIMIENTO Y VALORACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

10.1 SEGUIMIENTO TRAS CIRUGÍA

El riesgo anual de presentar un segundo tumor primario para pacientes con CPNM intervenido con intención curativa es del 1-2%, y el riesgo de sufrir una recidiva de su tumor alcanza hasta el 15% anual, lo que justifica el seguimiento en estos pacientes ya no sólo para monitorizar el tratamiento y sus efectos, sino también para detectar precozmente las recidivas y actuar cuando aún existe una nueva oportunidad para controlar la enfermedad.

La mayoría de esquemas de seguimiento se basan en la visita médica, con su correspondiente anamnesis y exploración física, junto con una prueba de imagen, bien la radiografía de tórax o bien la TC torácica. No hay recomendaciones establecidas en el seguimiento de pacientes asintomáticos respecto a la indicación rutinaria de la PET, la broncoscopia o incluso los análisis de sangre (incluyendo la determinación de marcadores tumorales). Existe una gran heterogeneidad no sólo entre los protocolos de cada centro sino incluso en las recomendaciones de las

distintas guías clínicas existentes. La mayoría, sin embargo, coinciden en la necesidad de realizar una TC al menos cada 6 meses durante los 2 primeros años, y posteriormente TC anual durante al menos 5 años.

10.2 SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO TRAS RT CONVENCIONAL Y TRAS SBRT

Dado que existe un riesgo no despreciable de recaída y de aparición de nuevos tumores primarios pulmonares en estos pacientes, especialmente en pacientes fumadores o exfumadores,¹²⁷ el seguimiento radiológico estrecho especialmente en pacientes candidatos a tratamiento de rescate tiene un valor especial que no se reduce sólo a los 2 primeros años. En cuanto a la manera de realizar el seguimiento tras RT convencional, existe también, al igual que tras cirugía, gran heterogeneidad en las recomendaciones publicadas. La mayoría, sin embargo, coinciden en la necesidad de realizar como mínimo una TC cada 6 meses durante los 2 primeros años, y posteriormente TC anual durante al menos 5 años. En el caso de sospecha de recaída, recomiendan la realización de 18F-FDG PET/TC y confirmación mediante biopsia. Si bien éstas son las recomendaciones, hay que destacar la dificultad que entraña el seguimiento mediante TC y que diversas publicaciones avisan del valor de la 18F-FDG PET/TC para el seguimiento.

10.2.1 TC TORÁCICO TRAS RT CONVENCIONAL Y TRAS SBRT

La TC es una herramienta fundamental en la evaluación de la respuesta tumoral a la radioterapia. En 1981 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó los primeros criterios de respuesta tumoral principalmente dirigidos a ensayos clínicos, con conceptos acerca de la evaluación global del crecimiento tumoral, a través de la comparación de la suma de medidas bidimensionales de las lesiones con respecto a estudios basales y la categorización de la respuesta como completa, parcial, enfermedad estable y progresión. En el año 2000 se propusieron los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) basados en la TAC y la RM, especificando el número de lesiones a valorar, diferenciando entre lesiones diana y no diana, implementando la medida unidimensional del diámetro máximo del tumor y diferenciando entre lesiones medibles y no medibles.¹²⁸ Redefinían asimismo las categorías de respuesta al tratamiento. Los criterios RECIST fueron modificados en 2009 a la versión RECIST 1.1 ([Tabla 6](#)).^{129,130} Sin embargo, estos criterios radiológicos son aún de muy difícil valoración cuando el tratamiento ha sido radioterápico, dado que la radiación sobre el pulmón va a producir cambios radiológicos dinámicos.

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

	WHO	RECIST 1.0	RECIST 1.1
LESION MEASUREMENT			
Imaging Modality	No particular mention of imaging modality	CT, MRI and chest radiography and recommended modalities	Update with detailed guidance on use of MRI, PET/CT
Definition of measurable lesions	No limitation on minimal size of lesión	CT: 10mm spiral, 20mm non-spiral	CT: 10mm; delete reference to spiral scan
		Clinical: 20mm	Clinical: 10mm (must be measurable with calipers)
Lymph node	Not mentioned	Not mentioned	CT: ≥15mm short axis for target ≥10 ≤15mm for non-target <10mm is non-pathological
Method of measurement	Cross-product of the longest diameter and the greatest perpendicular diameter	Longest diameter in the axial plane	Longest diameter in the axial plane
Nº of lesions to be measured	No particular Nº of lesions specified	10 lesions (5 per organ)	5 lesions (2 per organ)
RESPONSE EVALUATION			
Complete response (CR)	Disappearance of all lesions	Disappearance of all lesions	Disappearance of all lesions and pathological lymph nodes
Partial Response (PR)	≥50% decrease in the sum of the área (longest diameters multiplies by longest perpendicular diameters)	≥30% decrease in the sum of the longest diameter	≥30% decrease in the sum of the longest diameter

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

Stable Disease (SD)	Neither PR nor PD	Neither PR nor PD	Neither PR nor PD
Progressive Disease (PD)	≥25% increase in the sum of the area	≥20% increase smallest sum on study of new lesions	≥20% increase smallest sum on study (including baseline if that is smallest) and at least 5mm increase of new lesions

Tabla 6: criterios radiológicos de respuesta. Resumen de los principales cambios desde las guías WHO a las RECIST 1.1. Tomado de Kang 2012

En general, tras el tratamiento radioterápico convencional, el punto habitual a considerar de referencia para valorar los cambios producidos en el pulmón es el final del tratamiento radioterápico. Las distintas etapas radiológicas son debidas al daño alveolar difuso que produce la radioterapia: en un inicio se produce una *fase aguda exudativa*, seguida de una *fase de proliferación* (ambas objetivables radiológicamente como cambios de "neumonitis", y a continuación se produce la *fase crónica fibrosa*, con los cambios característicos radiológicos de fibrosis.

La fase precoz de daño pulmonar, se caracteriza por neumonitis transitoria y se da habitualmente entre el primer y sexto mes. Las manifestaciones radiológicas en esta fase consisten en opacidades en vidrio deslustrado, y/o consolidaciones, generalmente en el pulmón irradiado. Ocasionalmente puede asociarse derrame pleural y atelectasia del pulmón afecto.¹³¹ Si bien las opacidades pulmonares de la neumonitis pueden resolverse de forma gradual a lo largo de seis meses, sin dejar

secuelas, en los casos donde los cambios son más severos, generalmente hay una evolución a fibrosis.

La fase tardía aparece tras los 6-12 primeros meses del tratamiento y se manifiesta por áreas bien definidas de pérdida de volumen con cicatrices lineales o consolidaciones, distorsión del parénquima y bronquiectasias por tracción en los campos de radioterapia. Estos cambios pueden estabilizarse o progresar durante hasta unos 24 meses. En ocasiones se asocia desplazamiento mediastínico y engrosamiento o derrame pleural.¹³²

Estas dos fases de daño pulmonar, temprana y tardía, se dan en ambos tipos de tratamiento radioterápico, en la SRBT y en la radioterapia convencional. Sin embargo, las diferencias de los efectos radiobiológicos que producen la RT convencional y la SBRT tienen traducción radiológica, siendo diferente la apariencia de las lesiones pulmonares secundarias al tratamiento, la extensión de dichas lesiones y la evolución temporal de las mismas.¹³³

A diferencia de la radioterapia convencional, en la SBRT la fase temprana generalmente no ocurre hasta los 2-3 meses tras completar la radioterapia, debido a la alta dosis por fracción e incluso inmediatamente tras el tratamiento radioterápico puede objetivarse disminución del tamaño tumoral sin otras alteraciones en el parénquima circundante.¹³⁴ La apariencia del daño pulmonar producido por la SBRT se ha descrito como inusual o atípica.^{131,134} Las alteraciones

pulmonares tras la SBRT generalmente no se visualizan en sitios lejanos al volumen diana si bien estos cambios pueden variar de forma y localización dinámicamente durante el primer año;¹³⁵ conocer ésto es importante para diferenciarlo de recidiva u otros diagnósticos. Así pues, debido a los factores diferenciales de la SBRT frente a la RT convencional (entre los que cabe destacar la administración de dosis más altas y el confinamiento de estas dosis a un área reducida alrededor del tumor), los criterios usados hasta ahora y validados para los fraccionamientos convencionales pueden inducir a errores en la valoración de respuesta.^{136,137}

Los cambios que se producen tras la SBRT pulmonar, también se clasifican en agudos y crónicos.^{138,139} En general los cambios radiológicos no se evidencian antes de los tres meses, al igual que los síntomas de una neumonitis aguda tras SBRT, que suelen aparecer pasados 3 meses del tratamiento. Los cambios radiológicos suelen ir mejorando con el paso del tiempo hasta desaparecer, pero también se pueden presentar cambios radiológicos tardíos en forma de fibrosis pulmonar pasados 6 o 9 meses tras el tratamiento de SBRT, o incluso pacientes que no habían presentado previamente cambios agudos pueden desarrollar fibrosis tardía;¹⁴⁰ transcurridos 1 a 2 años de la SBRT, los cambios radiológicos suelen permanecer ya estables.^{138–141}

Más en concreto, los cambios iniciales de neumonitis actínica descritos en las imágenes de TC tras un tratamiento de SBRT se han clasificado en 5 patrones:^{139–}

142

1. *Consolidación difusa*: patrón que describe áreas de aumento homogéneo y difuso del parénquima, que oscurece el margen de los vasos y la vía aérea, y que afecta por completo a la región que recibe altas dosis de irradiación. Con frecuencia se pueden observar zonas de broncograma aéreo en el área de consolidación, signo que indica la sustitución del aire de los alveolos afectados, por exudado y células inflamatorias.
2. *Opacidad difusa en vidrio esmerilado*: áreas con aumento de la atenuación pulmonar y preservación de márgenes bronquiales y vasculares, que engloba por completo el volumen de pulmón que recibe altas dosis.
3. *Consolidación y opacidad en vidrio esmerilado parcheadas*: incluye cambios de los dos patrones previamente descritos, con distribución parcheada y que afecta por completo la región que recibe altas dosis.
4. *Opacidad en vidrio esmerilado parcheada*: no afecta la región que ha recibido de altas dosis.
5. *No hay cambios*: no hay evidencia de aumentos de densidad en la región de altas dosis.

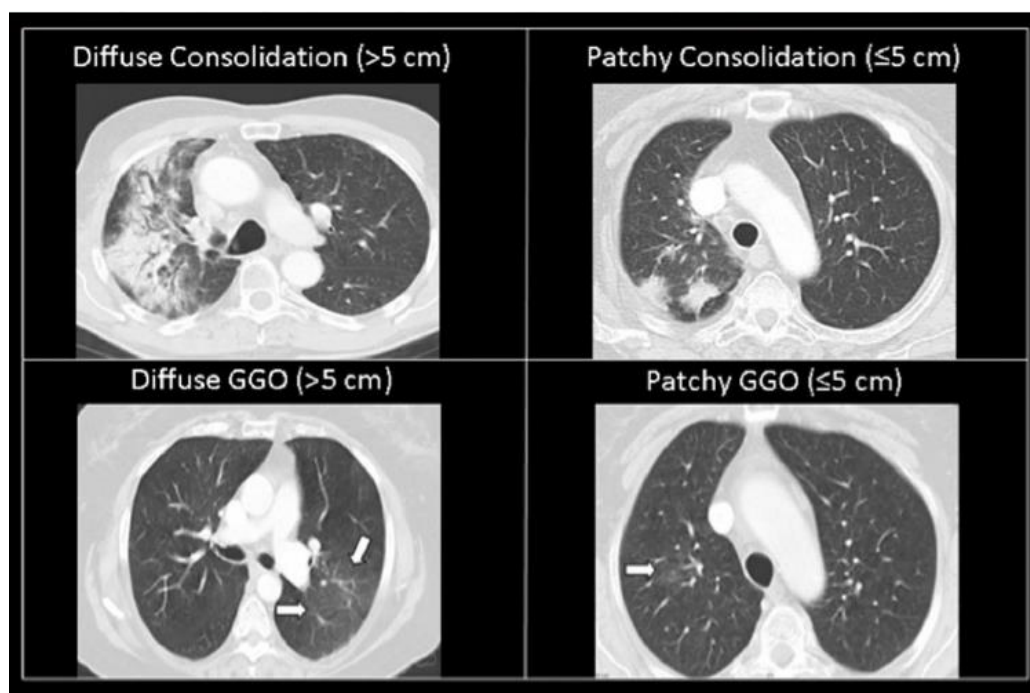


Figura 5: Patrones radiológicos en la fase aguda tras SBRT. Dahele et al 2011

Los cambios radiológicos crónicos descritos en las imágenes de TC de seguimiento tras tratamientos de SBRT se han clasificado en cuatro patrones:¹⁴²

1. *Patrón convencional modificado*: incluye áreas de consolidación, pérdida de volumen y bronquiectasias, similar pero menos extenso que el producido en tratamientos con fraccionamiento convencional.
2. *Patrón tipo masa*: áreas de consolidación focal limitada alrededor del tumor.

3. *Patrón tipo cicatriz*: imágenes de opacidad lineal en la región del tumor, asociadas a pérdida de volumen.
4. *No hay cambios*: no evidencia de aumento de la densidad dentro de la zona irradiada.

Las áreas de consolidación y fibrosis que aparecen en los patrones *convencional modificado* y de *tipo masa* pueden cambiar su morfología a lo largo del primer año, y el mecanismo de estos cambios parece asociado a la fibrosis y a los movimientos de tracción que producen deformación del parénquima hacia el hilio.^{141,143} Dahele describe su serie y publica una revisión sistemática de los cambios radiológicos objetivados en la TC tras SBRT avisando que en hasta en el 25% de los pacientes los cambios se producen tras 1 año del tratamiento, e incluso que algunos cambios siguen evolucionando pasados 2 años del tratamiento.^{137,144}

Tras los tratamientos con radioterapia convencional, con o sin quimioterapia concomitante, los cambios bronquiectásicos y las opacidades con formación de un borde lateral convexo, son sugestivos de recidiva de la enfermedad.^{145,146} Sin embargo, estos patrones no son superponibles a los tratamientos con SBRT, debido a que las altas dosis de irradiación pueden producir imágenes de consolidaciones tipo masa con bordes no lineales, y además la visualización del relleno de los bronquios bronquiectásicos no siempre aparece tras la SBRT, probablemente porque queda oculto tras los densos cambios fibróticos.^{140,147}

Como vemos, la dificultad que entraña la evaluación y descripción de los cambios radiológicos tras SBRT pulmonar, es evidente. Así lo confirma la variabilidad entre los radiólogos que evalúan las TCs que se ha demostrado, existiendo una curva de aprendizaje.¹⁴⁸

En un intento de mejorar el valor de la TC en el seguimiento de estos pacientes, Peulen ha publicado en 2016 una validación de criterios radiológicos de alto riesgo de representar recaída local.^{149,150} También en 2016, la Universidad de Toronto ha propuesto una clasificación de los cambios tardíos pulmonares tras SBRT para informarlos y evaluarlos de manera consensuada. Esta clasificación incluye 5 categorías independientes (“tumor en la localización inicial”, “tumor en el lóbulo afecto”, “consolidación”, “pérdida de volumen” y “cambios en vidrio deslustrado o cambios en el intersticio”). Proponen que se describa cada uno de estos ítems en comparación con el estudio previo como “mayor”, “estable”, “menor”, “oculto-oscurecido” o “no presente”.¹⁴⁹ Ver [Figura 6](#).

RADIOGRAPHIC SCORING SCALE					
SCORING CATEGORY	Changes After SBRT				
Tumor in Primary Site	Increased	Stable	Decreased	Not present	Obscured
Tumors in Involved Lobe	Increased	Stable	Decreased	Not present	Obscured
Consolidation^a	Increased	Stable	Decreased	Not present	NA
Volumen Loss^b	Increased	Stable	NA	Not present	NA
Ground-Glass^c or interstitial changes^d	Increased	Stable	Decreased	Not present	NA

At each time point images are compared to the CT scan at the previous time point and scored according to this scale

^aSoft tissue density obscuring the underlying lung anatomy, separate from the tumor

^bDecreased volume of the tissue in question, associated with retraction of the underlying anatomy

^cIncreased Lung density, the underlying anatomy is still visible

^dThickening of the existing lung interstitium

Tabla 7: clasificación de los cambios radiológicos tras SBRT sugerida por Raziee. Adaptado de Raziee¹⁴⁹

Conocer los cambios radiológicos descritos tras SBRT y su dinamismo es muy importante en la evaluación de los tratamientos, para no considerar de forma prematura que un cambio postratamiento es progresión tumoral. En este sentido, complementar la información con imagen metabólica (PET) puede mejorar la precisión diagnóstica de recidiva.¹³⁶

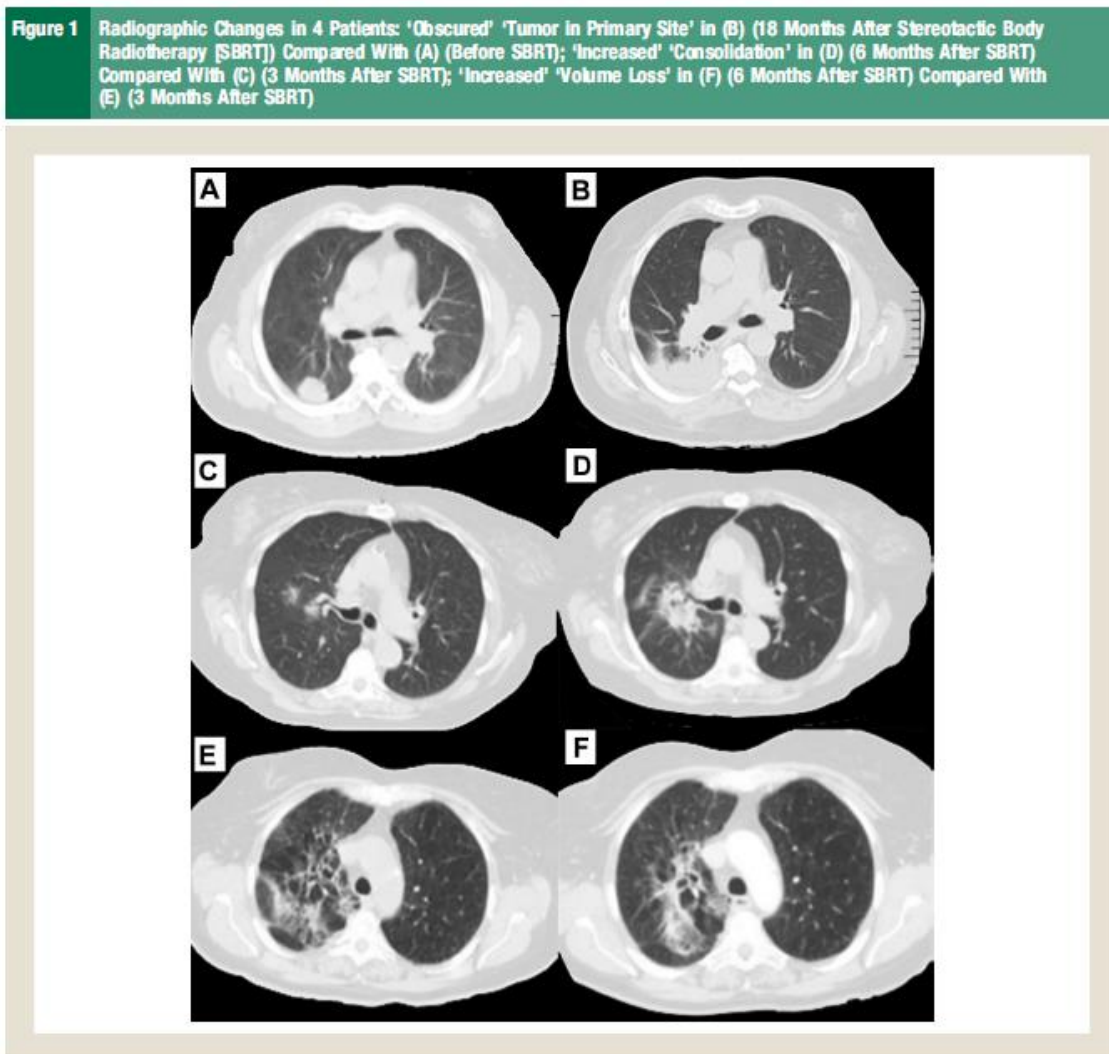


Figura 6: cambios radiológicos tras SBRT (tumor oculto por los cambios; aumento de consolidación; aumento de pérdida de volumen). Tomado de Raziee¹⁴⁹

10.2.2 18F-FDG PET/TC TRAS RT CONVENCIONAL Y TRAS SBRT

Como acabamos de ver, los cambios morfológicos objetivables en la TC son complejos y hacen difícil diferenciar tumor residual viable de fibrosis o necrosis,

pudiendo ser de utilidad la información proporcionada por la PET. Diversos autores como Kang han avisado de la limitación de los criterios RECIST para la evaluación de respuesta tras radioterapia y del posible valor de la 18F-FDG PET/TC en el seguimiento.¹⁵¹

Los avances tecnológicos en el diagnóstico por la imagen y el uso creciente de las nuevas terapias han producido un cambio: de un paradigma morfológico a uno morfo-funcional. De manera prácticamente paralela a los criterios RECIST, se propusieron los criterios de respuesta terapéutica EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), con la FDG como biomarcador metabólico de respuesta, indicando que la respuesta metabólica subclínica observada precozmente por PET (con o sin correlación morfológica) podía ser importante.^{152,153} Los tumores podían progresar no sólo por aumento de tamaño, sino también por incrementos en los valores de SUV, estableciéndose cuatro grados de respuesta: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad. Esta aparente dualidad de criterios europeo-americana se ha mantenido durante prácticamente diez años. Los grupos de trabajo han empleado indistintamente las anteriores guías para la valoración de respuesta en los ensayos clínicos. En la práctica asistencial no se ha mantenido una rigurosa terminología al informar los estudios secuenciales post-tratamiento. En 2009, Wahl propone los llamados *criterios PERCIST* (del inglés, PET Response

Criteria In Solid Tumors 1.0) para la evaluación de la respuesta en tumores sólidos. Actualmente los criterios PERCIST se proponen para la valoración de la respuesta temprana durante la QTRT concomitante.¹⁵⁴

CRITERIOS PERCIST 1.0: La EANM 2.0 aconseja que si la 18F-FDG PET/TC se lleva a cabo en el contexto de la evaluación de la respuesta a la terapia, la extensión y la intensidad de la captación de FDG debe documentarse y compararse con las medidas de los estudios previos, si está disponible. La información acerca de los cambios en la intensidad de la captación de FDG debe incluir parámetros semicuantitativos, expresado como cambios absolutos o relativos (SUVmáx, SUVmedio, VMT, TGL).

El valor estándar de captación o SUV es el parámetro semicuantitativo más usado en la mayoría de los centros para medir la captación de una lesión, y se define como:

$$SUV = \frac{\text{Concentración de actividad } (\frac{Bq}{cm^3})}{\text{Actividad administrada/masa } (\frac{Bq}{g})}$$

Esta medida semicuantitativa normaliza la captación del radiofármaco respecto a la actividad inyectada y la masa del paciente, dos variables que afectan a los valores de la imagen en su conjunto. De esta forma, el parámetro SUV representa la captación en un punto respecto a la captación correspondiente a la distribución uniforme de la actividad en la masa total del paciente. El SUVmax refleja el voxel con la concentración más elevada de radiactividad.¹⁵⁵ Si bien es el parámetro más estandarizado para la cuantificación de estudios oncológicos con distintos trazadores, el cálculo del SUV se ve influido por multitud de factores técnicos y biológicos, como el tiempo de incorporación, el índice de masa corporal del sujeto, su nivel de glucemia basal. Así, la distribución de la ^{18}F -FDG en el organismo no es homogénea, detectándose una mayor captación en tejido muscular que en tejido graso. Por este motivo, se han propuesto normalizaciones en relación a la masa del cuerpo sin grasa (LBM, del término en inglés Lean Body Mass), recomendada para los estudios de evaluación de la respuesta cuando grandes cambios en el peso corporal pueden ocurrir durante el curso del tratamiento, o para pacientes de extrema delgadez, niños u obesidad. El SUV normalizado a la masa magra corporal (LBM) se conoce como SUL. Los valores SUL o SUV máximo (SULmax, SUVmax) para cada se deben medir en aquel voxel de la lesión con la máxima captación, en las imágenes originales de la PET reconstruida sin ninguna manipulación. Cuando sea posible se puede determinar el SUVpeak y SULpeak, utilizando un volumen de interés (VOI) esférico 3D de 1,2 cm de diámetro (1,0 ml de volumen) posicionado en el sitio de mayor captación de la

lesión.¹⁵⁴ A menudo, esto coincide con la ubicación (no el valor) del SUVmax y SULmax.

Otros parámetros como el volumen metabólico tumoral (VMT) y la tasa total de glucólisis de la lesión (TGL), han adquirido una importancia creciente para la valoración de la respuesta y la evaluación pronóstica,^{154,156} y requieren de la delineación 3D o la segmentación de las lesiones que capten FDG. Para esto se realiza un VOI-3D basado en el porcentaje de SUVmax o SULmax utilizado como umbral.¹⁵⁷ Se recomienda, siempre que sea posible, los siguientes umbrales para la definición de los contornos:¹⁵⁸

- Isocontorno 3D en el 41% del valor máximo (VOI41)
- Isocontorno 3D en el 50% del valor máximo (VOI50)

EL VMT representa el volumen de la VOI anteriormente dado. Así VMT41 procede de utilizar el VOI41 y VMT50 del VOI50. TGL es el producto de la media SUV o SUL (en inglés, SUVmean, SULmean) multiplicado por el correspondiente VMT. TGL41 y TGL50 derivan de utilizar VOI41 y VOI50 respectivamente.

El isocontorno descrito como VOI41 se corresponde mejor con las dimensiones reales del tumor, pero sólo cuando existe una buena relación tumor/ fondo y para captaciones homogéneas.

En caso de mucho “ruido” y captación heterogénea se aconseja un VOI basado en un valor mayor de isocontorno (por ejemplo VOI50).

Los cambios en SUL, TGL y VMT deben ser evaluados utilizando la misma delimitación del VOI para todos los estudios PET-TAC en el mismo paciente.

Cuando el VOI se genera de forma semiautomática, no es siempre posible generar un VOI fiable si existe una elevada actividad de “fondo” o una zona de alta captación próximo a la lesión (vejiga, corazón), o en casos de baja captación en la lesión o distribución heterogénea del trazador, que sólo podrá delimitar la parte más metabólicamente activa del tumor; por lo tanto, debe ser siempre comprobado visualmente y de no ser fiables sólo utilizar los valores SUVpeak y SULpeak.

PAPEL DE LA 18F-FDG PET/TC EN EL CPNM

El papel de la 18F-FDG PET/TC en el CPNM se ha estudiado extensamente y el valor pronóstico ha quedado suficientemente reportado en la literatura^{159,160}. Aunque hay datos contradictorios, clásicamente el parámetro SUVmax ha sido reconocido como un importante factor pronóstico en el carcinoma de pulmón. El valor del SUV (máximo y medio) es, de acuerdo diferentes estudios y a la revisión sistemática y metanálisis publicada por la European Lung Cancer Working Party para el IASLC Lung Cancer Staging Project en 2008 y actualizada en 2010, un factor pronóstico en el CPNM localmente avanzado.^{161,162} El metanálisis publicado

por Liu que incluye a más de 5800 pacientes con CPNM intervenidos indica que un mayor SUVmax, VMT y TLG predice mayor riesgo de recaída local y mortalidad.¹⁶⁰ Otro metanálisis previo ya indicaba que el valor del SUVmax pre y postratamiento, en este caso radioterápico, predecía control local y supervivencia.¹⁶³ Vera también investiga el valor de los parámetros metabólicos, esta vez precozmente en el curso del tratamiento, y objetiva que en pacientes tratados con QTRT, un SUVmax > 5,3 es un factor predictivo de mala evolución a 1 año.¹⁶⁴

Además, dado que el SUVmax sólo refleja la distribución del radiotrazador en un voxel, los parámetros volumétricos como el VMT y el TLG son biomarcadores pronósticos prometedores ya que representan el metabolismo tumoral total:

- el Volumen Metabólico Tumoral (VMT): indica el volumen de tumor metabólicamente activo y se obtiene mediante un análisis semiautomático del software de la PET. Hay evidencia publicada de que el cambio en el SUV y el VMT entre el inicio y el final del tratamiento quimiorradioterápico predice respuesta al tratamiento e incluso supervivencia en CPNM localmente avanzado.^{165,166} Huang hace una aportación relevante al evaluar el valor del VMT y del SUVmax y SUVmedio en pacientes con CPNM tratados con QTRT. Utilizando en su serie los siguientes puntos de corte de caída de los valores respecto la 18F-FDG PET/TC pretratamiento: SUVmax =37,2%, SUVmedio =41,7% y VMT =29,7%, obtiene que el único factor predictivo de

supervivencia global era la disminución del VMT en la 18F-FDG PET/TC realizada tras recibir 40 Gy respecto la 18F-FDG PET/TC pretratamiento¹⁶⁷.

- La TGL (Tasa de Glucólisis de la Lesión): en pacientes con CPNM localmente avanzado tratados con QTRT concomitante, la evolución de la TGL parece ser predictiva de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.¹⁵⁵
- El grado de heterogeneidad en la captación intratumoral de la 18F-FDG, medido a través de parámetros de textura PET (entropía, contraste y correlación): ha mostrado relación con las características metabólicas (tales como SUVmax, SUVmedio, VMT y TGL) en pacientes diagnosticados de CPNM, y podría tener también valor pronóstico precoz.¹⁶⁸

Así pues, la imagen molecular mediante la utilización de FDG puede mostrar cambios metabólicos en el tumor incluso en una etapa temprana durante el tratamiento.^{164,166} Sin embargo la acumulación de FDG en los macrófagos intratumorales por la inflamación post-radioterapia precoz puede ser causa de falsos positivos, aunque su disminución tiene un elevado valor predictor pronóstico. Para la valoración de la respuesta y detección de recurrencia, la 18F-FDG PET/TC presenta un elevado valor predictivo negativo.¹⁶⁹ En un meta-análisis para la valoración de la eficacia diagnóstica en la recurrencia tumoral, la 18F-FDG PET/TC demuestra ser superior respecto a la imagen convencional.¹⁷⁰ Antoniou en un

estudio retrospectivo de 261 pacientes, concluye que la vigilancia con 18F-FDG PET/TC a los 6 meses de finalizado el tratamiento primario es un marcador pronóstico de supervivencia global. Se observó que pacientes con una 18F-FDG PET/TC negativa para recurrencia tuvieron una mediana de supervivencia de 81,6 meses frente a 32,9 meses en pacientes con 18F-FDG PET/TC con sospecha de recurrencia ($P < 0.0001$).¹⁷¹

En el caso particular de pacientes tratados con SBRT pulmonar, también hay evidencia del valor del SUVmax pre- y postratamiento, con distintos puntos de corte publicados del SUVmax postratamiento para sospechar recaída. Clarke objetiva que el SUVmax previo al tratamiento con SBRT tiene valor predictivo, y además que cuando en la 18F-FDG PET/TC realizada 3 meses tras el tratamiento con SBRT se objetivaba SUVmax $>2,5$ o que éste había disminuído menos de 2,55 había mayor incidencia de metástasis a distancia.¹⁷² Bollineni también investiga el valor del SUVmax tras el tratamiento con SBRT y objetiva que un SUVmax ≥ 5.0 a las 12 semanas predice recaída local.¹⁷³ De igual manera la revisión sistemática de Huang sobre los cambios radiológicos y metabólicos tras SBRT evidencia que el SUVmax >5 tiene un alto valor predictivo positivo para recaída local.¹⁷⁴

Con estos datos a la vista, el valor de los parámetros metabólicos para el seguimiento tras SBRT pulmonar parece menos discutible, pero el momento en el que se debe hacer la 18F-FDG PET/TC está aún menos claro. Desde que en 2007

Hoopes describiera en 28 pacientes con 18F-FDG PET/TC realizada por sospecha de recaída, que a los 22-26 meses el SUVmax persistía en valores altos (2,5 - 5,07) sin evidenciarse finalmente recaída local, parece que se perdió la confianza en esta herramienta.¹⁷⁵ En 2010 una revisión sistemática y metanálisis del valor de la 18F-FDG PET tras SBRT describía el valor del SUVmax como “potencialmente interesante como predictor de respuesta,”¹⁶² y ya en 2012 Zhan describió el valor de la 18F-FDG PET/TC a los 6 meses, dado que el SUVmax ≥ 5 alcanzaba una sensibilidad y especificidad para recaída local del 100 y 91% respectivamente, con un VPP del 50% y un VPN del 100% en su serie.¹⁷⁶ Múltiples series publicadas desde entonces orientan a este valor predictivo del SUVmax, la mayoría realizando la 18F-FDG PET tras 6 meses o un año del tratamiento o en casos de sospecha de recaída, aunque otras series lo realizan desde los 3 meses tras tratamiento publicando puntos de corte que oscilan entre el 4,2 y el 5,8 en la mayoría de ellas.^{171,177-180}

La dinámica del SUVmax ha pretendido también ser analizada por Vahdat realizando a 20 pacientes tratados con SBRT, 18F-FDG PET/TC a los 3-6 meses, 9-15 meses y 18-24 meses. Objetivan que la media del SUVmax a los 3-6 meses era de 2,3 con grandes diferencias (rango 1,0-5,7) que posteriormente a los 18-24 meses quedaba en una media de 2,0 con estrecho rango (1,5-2,8) excluyendo 1 paciente con SUVmax = 8,4 que presentaba recaída local.¹⁸¹ Henderson realiza un

estudio de 18F-FDG PET/TC seriadas realizadas pretratamiento, a las 2 semanas, a las 26 y a las 52 semanas tras SBRT. Su serie cuenta sólo con 14 pacientes y describe una mediana de SUVmax pretratamiento de 8,7 que ya a las 2 semanas descendía a 6,04, disminuyendo a las 26 semanas a 2,8 y 3,58 a las 52 semanas.¹⁸² Parece que no sólo el valor absoluto de los parámetros metabólicos sino su reducción relativa a los valores pretratamiento, son importantes como valor predictivo. Essler analiza la reducción del SUVmax y SUVmedio entre la 18F-FDG PET/TC al año tras SBRT y la previa al tratamiento, y establece distintos puntos de corte para el SUVmax y SUV medio (absolutos y porcentajes de reducción) por encima de los cuales existe mayor riesgo de recaída local y mortalidad causa específica.¹⁸³

EN CONCLUSIÓN, en la práctica clínica diaria, si bien no hay una práctica estándar, la recomendación más extendida es realizar el seguimiento tras SBRT con TC con contraste cada 3-6 meses durante el primer - segundo año tras tratamiento, y cada 6-12 meses posteriormente, si bien algunos centros realizan el seguimiento con 18F-FDG PET/TC a partir del tercer-sexto mes postratamiento. Cuando en la TC aparecen signos de sospecha está indicado realizar 18F-FDG PET/TC, y si el SUVmax es > 5.0 se considera sospechoso de recurrencia. Ante sospecha de recurrencia por CT y 18F-FDG PET/TC está indicada la biopsia.

11 CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER

Adaptado parcialmente de “Calidad de vida en pacientes con tumores cerebrales”, tesis doctoral de Ana Sanz Cortés, 2015”.

En la actualidad, el bienestar físico y mental del paciente oncológico ha adquirido una merecida relevancia frente a la antigua visión de que el tratamiento oncológico debía de ir encaminado principalmente a aumentar el tiempo libre de enfermedad o la supervivencia. Así pues, durante la última década las medidas de la calidad de vida se han ido incorporando como un resultado más a evaluar en los estudios realizados en pacientes oncológicos. Hoy en día se recomienda evaluarla en los ensayos clínicos en fase III, de forma que la calidad de vida sea un parámetro más para decantarse por un tratamiento u otro.¹⁸⁴

11.1 DEFINICIÓN DE CALIDAD DE VIDA

La importancia que atribuye la humanidad al bienestar y a la felicidad es obvia pudiendo encontrar las primeras referencias a éstas en Platón y Aristóteles. A lo largo del tiempo, el concepto de calidad de vida ha ido evolucionando. En los últimos años el creciente interés por incluir la calidad de vida de los pacientes entre los parámetros que analizan el éxito de un tratamiento oncológico ha hecho que esté aumentando el consenso sobre su definición.

El término de calidad de vida como parámetro de ciencias de la salud hace referencia tanto al estado funcional como al estado de salud. La OMS (Organización Mundial de la Salud) la ha definido como el bienestar físico, mental y social, y no como la ausencia de enfermedad; en concreto en 1994 la definió como” *la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de un modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno*”. Establece por tanto el carácter multifactorial de este concepto, y la conveniencia de que sean los propios pacientes quienes evalúen su calidad de vida y su bienestar. Actualmente la calidad de vida se incluye en las medidas PRO (Patients Reported Outcomes) que convierten el punto de vista del paciente en el valor central de la atención sanitaria y entre las que cabe destacar la calidad de vida, la percepción de necesidad, y la satisfacción con los cuidados.¹⁸⁵ La necesidad de incluir la calidad de vida en estas medidas PRO se debe a que se ha objetivado baja fiabilidad interjueces en la calidad de vida referida por el propio paciente respecto la percibida por el profesional que lo trata.

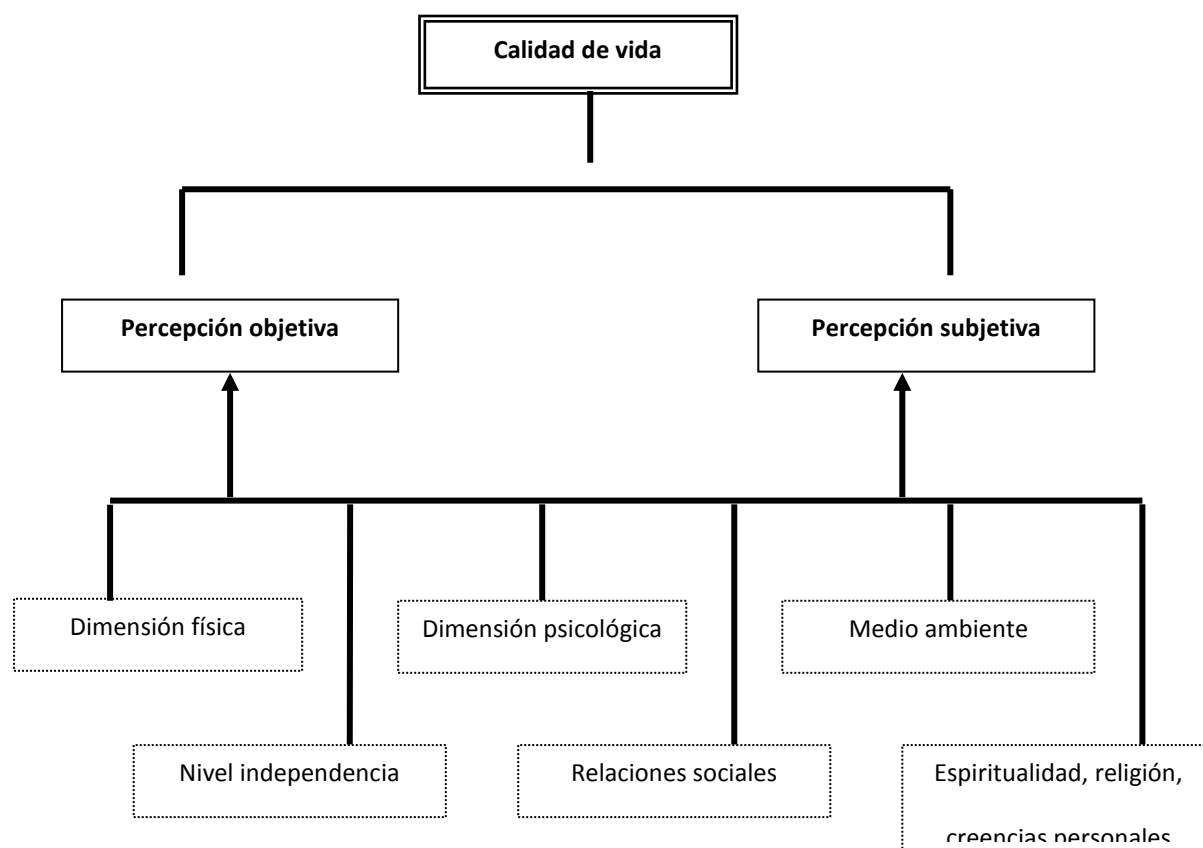


Figura 7: Modelo conceptual de calidad de vida (OMS, 1994)

La OMS (1986) declaró que cualquier definición de calidad de vida debía incluir por lo menos alguno de los siguientes aspectos:

- Las capacidades cognitivas, conductuales y del bienestar emocional de los pacientes.
- La valoración subjetiva de bienestar y la satisfacción vital.

- Las condiciones socio-materiales objetivas de la existencia y la percepción subjetiva de las mismas.
- La satisfacción derivada de las condiciones psicológicas y materiales, reales y concretas de las personas.
- La valoración subjetiva del nivel de salud personal y su capacidad para comportarse de forma satisfactoria.
- La valoración de la utilidad de la vida y la satisfacción de las necesidades básicas del ser humano.

Sin embargo, los problemas en la conceptualización de la calidad de vida han derivado en múltiples definiciones, tantas como autores o grupos de investigación. Dentro de las definiciones más aceptadas de “calidad de vida” encontramos.¹⁸⁶

- “Calidad de vida es la evaluación subjetiva de la vida entendida como un todo”
- “La Calidad de vida se refiere a la valoración de los pacientes sobre su satisfacción con su nivel de funcionamiento normal comparándolo con el que ellos creían que era posible o ideal.”

La primera definición remarca la importancia de su carácter subjetivo y de lo importante que es realizar una valoración global; la segunda además acentúa el valor de tomar como referencia el estado normal o ideal de salud para un paciente.

El término calidad de vida es por tanto un concepto subjetivo, universal, holístico, dinámico, interdependiente y sobre todo multidimensional:

- *Concepto subjetivo*: cada ser humano tiene su concepto propio sobre la felicidad, la vida y sobre la calidad de vida.
- *Concepto universal*: las dimensiones de la calidad de vida son valores comunes en distintas culturas.
- *Concepto holístico*: El ser humano es un todo y su calidad de vida incluye todos los aspectos de la vida, según explica el modelo biopsicosocial.
- *Concepto dinámico*: puesto que la calidad de vida cambia en periodos cortos de tiempo para una misma persona. Este aspecto temporal es importante considerarlo en la evaluación clínica de la misma y en la planificación de investigaciones. En el campo de la Oncología se recomienda recoger la información en las fases más relevantes de la enfermedad: diagnóstico, tratamientos oncológicos: cirugía, radioterapia y quimioterapia, finalización de dichos tratamientos, seguimientos y, si lo hubiera, recidiva o progresión de la enfermedad. Además, por este concepto dinámico, los cuestionarios de

evaluación de la calidad de vida se han diseñado para registrar la información relativa a “la semana previa” a completar el cuestionario.^{187,188}

- *Interdependiente:* dado que las dimensiones de la vida están interrelacionadas: cuando una persona se encuentra mal físicamente, le repercute en los aspectos afectivos, psicológicos y sociales.

11.2 CONCEPTO MULTIDIMENSIONAL DE LA CALIDAD DE VIDA:

Hay acuerdo entre la mayoría de los expertos en este campo en describir la calidad de vida como un concepto multidimensional^{189–191} pero el número de dimensiones que deben ser incluídas varía, oscilando desde tres (social, física y emocional), hasta diez (aspectos físicos, habilidad funcional, familia, emocional, espiritualidad, satisfacción con el tratamiento, orientación en el futuro, funcionamiento social, sexual y ocupacional).

En Oncología parece existir acuerdo al entender que la calidad de vida debe comprender necesariamente cuatro dimensiones.^{192,193}

- *Dimensión física:* síntomas relativos a la enfermedad y a los tratamientos aplicados. Estos son muy variados en función de la patología oncológica e incluyen principalmente dolor, fatiga, estreñimiento, náuseas y vómitos o

cualquier otra sensación adversa como resultado de la enfermedad y los tratamientos.

- *Dimensión social:* dificultades en el rendimiento de las actividades sociales como resultado de diferentes factores. La calidad de las relaciones y de la comunicación con los miembros de la familia, amigos y otras personas del entorno del paciente incluido el personal asistencial, adoptan una especial relevancia.
- *Dimensión funcional:* capacidad para realizar una gama de actividades que son normales para la mayoría de las personas. Generalmente se valoran el autocuidado, la movilidad y las actividades físicas.
- *Dimensión psicológica:* la enfermedad crónica puede producir un impacto en los tres niveles de esta dimensión: emocional, cognitiva, y comportamental. El propio diagnóstico de cáncer puede provocar reacciones emocionales negativas (estado de shock, incredulidad, desesperanza, tristeza o ansiedad), dificultar la concentración y hacer aparecer pensamientos intrusivos. Estos cambios emocionales pueden aparecer a lo largo de todo el proceso oncológico, e incluso durante años después de haber concluido los tratamientos influyendo significativamente en la capacidad de recuperación de los pacientes.

Además de estos cuatro elementos, en pacientes oncológicos suelen valorarse también otros factores como la imagen corporal, el estado espiritual y existencial, el funcionamiento sexual y la satisfacción con los cuidados recibidos.

DOMINIOS	COMPONENTES
Físico	Alimentación, sueño, fatiga, secuelas tratamiento y enfermedad
Psicológico	Estado de ánimo (depresión, ansiedad) imagen corporal, sentimiento de seguridad, comunicación, funcionamiento cognitivo
Social	Relaciones sociales, soporte social y familiar, impacto de los roles, privacidad
Funcional	Capacidad de autocuidado, movilidad, actividades físicas y de ocio
Otras áreas	Funcionamiento sexual, satisfacción de los cuidados, área financiera, valoración global calidad de vida

Tabla 8: Áreas de calidad de vida recogidas por diferentes autores. Tabla adaptada de Arrarás, Valerdi & Bronchud (2001)¹⁹⁴

11.3 APLICACIONES DE LA CALIDAD DE VIDA EN ONCOLOGÍA

La valoración de la calidad de vida se está convirtiendo en un punto clave tanto para la práctica clínica y la investigación, como para la toma de decisiones en política sanitaria. Arrarás et al. hacen una interesante recopilación de la importancia de la calidad de vida en estos aspectos: [Tabla 8.](#)¹⁹⁴

a) PRÁCTICA CLÍNICA: conocer la valoración de la calidad de vida por el propio paciente desde los primeros momentos de su enfermedad, nos va a permitir conocer el impacto de la misma en las diferentes áreas del paciente y su satisfacción con el funcionamiento de dichas áreas. La European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) enumera las siguientes aplicaciones:

1. Evaluar el funcionamiento de la persona en las diferentes dimensiones de su vida.
2. Ayudar a realizar una evaluación más exhaustiva de aquellas áreas que habitualmente o no se consideran, o no se hace de forma adecuada (por ejemplo, información sobre el impacto psicológico del diagnóstico, las expectativas del paciente, la evolución de la enfermedad...), así como conocer la percepción de los pacientes sobre los efectos secundarios de los tratamientos.
3. Evaluar los resultados de los tratamientos aplicados, en términos de eficacia y efectos secundarios: la valoración de estos efectos por parte del paciente permite identificar sus preferencias.

4. Facilitar la toma de decisiones del tratamiento más adecuado para cada paciente. Esta aplicación está muy relacionada con la anterior y es considerada una de las funciones más relevantes de esta medida.^{194–196}

ANÁLISIS COSTE-UTILIDAD: en relación al tercer y cuarto punto, los análisis de coste-beneficio de los tratamientos en Oncología han evolucionado, utilizándose en la actualidad los de coste-utilidad para medir el impacto que un determinado tratamiento tiene en el estado físico, emocional, cognitivo o social desde la perspectiva del paciente.

5. Conocer información sobre el pronóstico y/o la evolución de la enfermedad, en función de las medidas de la calidad de vida de los momentos iniciales del proceso oncológico. En este sentido, Cella reivindicó el papel de la calidad de vida como predictor en la supervivencia de los pacientes con cáncer, de tal forma que bajas puntuaciones iniciales pueden estar relacionadas con una evolución negativa de la enfermedad.¹⁹⁷
6. Orientar sobre las necesidades de rehabilitación y de otras terapias de soporte, con el objetivo de facilitar la adaptación a la enfermedad y promover el mayor bienestar posible.

b) INVESTIGACIÓN: Feld expuso las diferentes razones por las cuales debe incluirse la calidad de vida en la investigación sobre la eficacia de los tratamientos:¹⁹⁸

1. Permite identificar la toxicidad derivada de un determinado tratamiento en las diferentes áreas de la vida de la persona, y su duración.
2. Aporta conocimiento del estado de salud de los pacientes a pesar de la estabilización o desaparición de la enfermedad.
3. La calidad de vida puede mejorar con un determinado tratamiento a pesar de que no se produzcan variaciones en la tasa de supervivencia o en otras variables médicas.
4. Una mejoría en la calidad de vida producida por algún tratamiento, puede facilitar su aprobación por los comités que regulan la incorporación de nuevas terapias.
5. La calidad de vida puede ser un factor pronóstico independiente para la respuesta y la supervivencia de los pacientes oncológicos estudiados, tal y como ya se ha mencionado.

c) POLÍTICAS SANITARIAS Y ESTRATEGIAS INTEGRALES DE ACTUACIÓN.
El impacto en la calidad de vida debe estar presente en la toma de decisiones,

relativas a la distribución de fondos o personal en las diferentes áreas del campo sanitario. Por ello, la calidad de vida deberá ser una variable a tener en cuenta al planificar y evaluar las inversiones y sus resultados.¹⁹⁴

11.4 MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Ya desde la década de los 50 se vienen diseñando diferentes índices y escalas en busca de un elemento único y global que pueda incorporar todos los factores que se han detallado. Con esta idea se diseñó el índice funcional de Karnofsky en la década de los 50 que ha sido ampliamente utilizado para cuantificar la vida en pacientes oncológicos si bien su exactitud es pobre, resultando en poca fiabilidad y validez.¹⁹⁹ Dando un paso más se diseñó la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) (también llamada ZUBROD o escala WHO) como una forma práctica de medir la calidad de vida en pacientes oncológicos cuyas expectativas de vida pueden cambiar en breve espacio de tiempo. Esta escala valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria y de este dato depende en gran medida el protocolo terapéutico y el pronóstico de su enfermedad.

Sin embargo, el enfoque psicométrico es el más utilizado en las herramientas para la medición de la calidad de vida en Oncología cuando buscamos encontrar información más descriptiva y extensa. [Tabla 9.](#)

CRITERIOS PSICOMÉTRICOS	
I.	Método conceptual de medida
II.	Fiabilidad
	Consistencia
	Reproductibilidad
III.	Validez
	Criterio
	Contenido
IV.	Sensibilidad a los cambios
V.	Interpretabilidad
VI.	Carga (respuesta y de administración)
VII.	Formatos alternativos
VIII.	Adaptaciones culturales y de lenguaje

Tabla 9: Criterios psicométricos de los instrumentos de medida de calidad de vida en salud (Scientific Advisory Committee, 2002)

Dentro de este enfoque psicométrico contamos con tres tipos de instrumentos:¹⁹³

- a) *entrevistas* tienen la ventaja de ser aplicadas a pacientes que de otra manera no podrían contestar un cuestionario, por ejemplo con dificultades visuales o no saber leer ni escribir;

- b) *diario*, especialmente útiles si el interés está centrado en realizar una valoración frecuente, si bien tiene el inconveniente de la pérdida de datos y abandono debido al esfuerzo que supone tener que cumplimentarlo a diario, y
- c) *cuestionarios auto-administrados*, son la forma más rápida, práctica, eficiente y económica de conseguir la información requerida y que además, pueden ser administrados frecuentemente en el mismo estudio:

CUESTIONARIOS AUTO-ADMINISTRADOS:

Se han creado una variedad importante de cuestionarios con diferentes niveles de especificidad: los que son comunes a varias enfermedades, los propios del cáncer en general o los más específicos de un tipo de tumor o tratamiento:

- *Escalas de una sola pregunta*, sobre la situación del paciente en un área o nivel global.
- *Instrumentos unidimensionales* que valoran un área de la calidad de vida de los pacientes. ([Tabla 10](#))
- *Instrumentos comunes a diferentes enfermedades* que valoran varias dimensiones de la calidad de vida. Estos permiten comparar grupos de

pacientes con diferentes enfermedades, pero no aportan información detallada de cada patología.

- *Instrumentos generales de calidad de vida en cáncer* que posibilitan la comparación entre los diferentes tipos de localizaciones tumorales ([Tabla 11](#)).
- *Instrumentos específicos de una localización tumoral*, permiten evaluar más en detalle cada enfermedad, pero dificultan la comparación entre los diferentes tipos de tumor. Se han creado principalmente para pacientes con cáncer de mama o de pulmón, entre otros.
- *Cuestionarios que combinan la valoración de las dimensiones de la calidad de vida comunes a los diferentes tipos de cáncer con las características más específicas de cada tipo de tumor o tratamiento*. Estos permiten realizar evaluaciones más detalladas y comparaciones entre diferentes estudios y poblaciones.

Tanto en la práctica clínica como en el campo de la investigación, los dos cuestionarios más utilizados son el Quality of Life Questionnaire-C30 (QLQ-C30)²⁰⁰ del Grupo de Calidad de vida de EORTC y el Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G).¹⁸⁸ Ambos constan de un instrumento general compuesto por subescalas, al que se le añaden módulos que lo complementan para cada una de las localizaciones específicas.²⁰¹ Sin embargo, estos dos cuestionarios no

contemplan ni incluyen los mismos aspectos de la calidad de vida a pesar de que algunos elementos puedan solaparse, por lo que no se puede realizar una comparación entre las puntuaciones obtenidas en cada cuestionario.

El cuestionario de calidad de vida de la EORTC QLQ (Quality of Life Questionnaire)-C30 es uno de los más utilizados en ensayos clínicos. La EORTC es un organismo internacional sin ánimo de lucro fundado en 1962 cuyo objetivo es avanzar en la investigación y tratamiento del cáncer. Todos los países de Europa occidental y un número de países del este están representados en ella. Cuenta con un grupo de Estudio de Calidad de Vida creado en 1980 para ayudar a la implantación y análisis de los datos de Calidad de Vida en los ensayos clínicos fase III. Este grupo creó un cuestionario específico para cáncer “core” que se está empleando en múltiples estudios internacionales, y que puede ser complementado con módulos específicos para cada tratamiento o tumor. La segunda generación del cuestionario QLQ-C30 incluye 30 ítems que se reparten en 5 escalas funcionales (física, funcional, emocional, social y cognitiva), 3 escalas de síntomas (fatiga, dolor y náuseas/vómitos), una escala global de salud / calidad de vida, y un número de ítems individuales que evalúan síntomas adicionales (disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea) y el impacto económico. Este cuestionario se evaluó en un estudio internacional con una muestra de pacientes con cáncer de pulmón irresecable proveniente de 12 países quienes rellenaban el

módulo general (QLQ-C30)²⁰⁰ y el específico de cáncer de pulmón (QLQ-LC13).²⁰²

Los resultados apoyan que es un instrumento válido y fiable. Ha sido traducido y validado a 81 idiomas entre ellos el español, y es utilizado en más de 3000 estudios a nivel mundial. Se considera uno de los mejores cuestionarios de valoración de calidad de vida en pacientes oncológicos.

El QLQ-C30 y su módulo específico para cáncer de pulmón LC13 son los cuestionarios que hemos decidido emplear en los pacientes tratados con SBRT torácica en nuestro servicio ([apéndice 4](#)).

Instrumentos	Características
Escala de funcionamiento físico	
Eastern Cooperative Oncology Group (Sorensen, Klee, Palshof & Hansen (1993) ECOG	<p>Un observador valora el estado de los síntomas y el nivel de funcionamiento de una persona de acuerdo al estatus ambulatorio y a las necesidades de cuidados</p> <p>La escala se puntúa de 0 (paciente asintomático) a 5 (fallecimiento)</p>

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

Karnofsky Performance Status (Karnofsky et al., 1948) KPS	<p>Un observador valora el estado de actividad funcional en un rango de 100 (vida normal) a 0 (muerte), según los criterios de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Funcionamiento en el trabajo y casa - Severidad de los síntomas - Necesidad de cuidados personales-médicos
Escalas de funcionamiento emocional	
Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (Zigmond & Snaith (1983) HADS	<p>Cuestionario que evalúa diferentes aspectos de ansiedad y depresión. Está diseñado para valorar el malestar emocional en pacientes con enfermedades físicas</p> <p>Mayor puntuación en la prueba indica síntomas clínicos psicopatológicos</p>
Profile of Mood State (McNair, Lorr & Doppleman, 1981) POMS	<p>Prueba diseñada para valorar el estado de ánimo de los pacientes con cáncer, que incluye 6 subescalas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Depresión, fatiga, vigor, ansiedad, confusión y enfado - Puntuación global
Escalas de rendimiento funcional	
Índice de actividades de la vida diaria de Katz (Katz et al. 1963)	<p>Un observador valora el nivel de independencia del paciente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autocuidado - Movilidad independiente - Ajuste social <p>Además, recoge síntomas físicos que pueden estar relacionados con la enfermedad.</p>

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

Índice de Barthel (Mahoney & Barthel, 1965)	<p>Un observador externo, generalmente un familiar) valora la realización de 10 actividades de la vida diaria.</p> <p>La puntuación oscila entre 0 y 100. La dependencia es leve con 91-99 puntos, moderada con 61 a 90, grave con 21 a 60 y total si resulta menor de 20</p>
Otras escalas	
Lista de autoevaluación de síntomas: self-rating symptom checklist (Osoba, 1993)	<p>Cuestionario diseñado para pacientes con cáncer, que incluye los síntomas de mayor frecuencia en los grupos oncológicos.</p> <p>Sistema de listas con las que el paciente se autoevalúa</p>

Tabla 10: Instrumentos que valoran un área de la calidad de vida. Tabla adaptada de Arrarás, Valerdi & Hernández Bronchud (2001)¹⁹⁴

Instrumentos	Características
Functional living index cancer (Schipper, Clinch, McMurray & Levitt, 1984) FLIC	<p>Cuestionario de 22 ítems sobre la calidad de vida de pacientes con cáncer por un periodo de tiempo de 7 días. Las áreas que incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bienestar físico y habilidad - Estado emocional - Sociabilidad - Situación familiar - Náuseas <p>No incluye áreas específicas de síntomas</p>

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

Instrumentos	Características
<p>Rotterdam symptom checklist</p> <p>(De Haes, Van Ostrom & Welsaart, 1986) RSCL</p>	<p>Instrumento de medida que recoge síntomas referidos por pacientes con cáncer, que recoge información de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bienestar físico - Bienestar psicológico - Bienestar social - Aspectos específicos de un tratamiento o enfermedad <p>Es importante en el área de la Psicología ya que recoge información específica de ansiedad y depresión</p>
<p>Escala de Spitzer (Spitzer et al., 1981)</p>	<p>Es una de las primeras escalas de calidad de vida en cáncer, que mediante 5 ítems valora aspectos específicos en la última semana:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Actividad física - Vida diaria - Salud - Apoyo - Expectativa
<p>Cancer Rehabilitation Evaluation System (Schang, Heinrich, Aadland & Ganz, 1990) CARES</p>	<p>Cuestionario de calidad de vida en pacientes con diferentes diagnósticos oncológicos, en especial en áreas de funcionamiento psicosocial y necesidades de rehabilitación.</p> <p>Las áreas específicas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Física - Psicosocial - Relación con el médico - Relación marital - Relación sexual <p>Versión abreviada CARES-SF</p>

Tabla 11: Instrumentos generales de cáncer. Tabla adaptada de Arrarás, Valerdi & Hernández Bronchud (2001)¹⁹⁴

Podemos concluir por tanto que la realización de cuestionarios se entiende que es la mejor forma de determinar la calidad de vida de un paciente dado su carácter subjetivo. No existe un cuestionario unánimemente aceptado por todos los investigadores, si bien sí concuerdan en que deben cumplir unos requisitos básicos como simplicidad (corto, fácil de entender, rellenar y registrar), debe ser cuantitativo, aplicable al mayor número de situaciones, y ser sensible a posibles cambios de calidad de vida durante el tratamiento.²⁰³ Siempre que sea posible se recomienda la valoración por parte de los pacientes de su propio estado de salud y calidad de vida. Se recomienda que valoren individualmente los diferentes componentes de la calidad de vida y posteriormente hagan una valoración global de la misma. De esta forma veremos si factores específicos se alteran, y si éstos afectan a la calidad de vida global.

11.5 CALIDAD DE VIDA Y CÁNCER DE PULMÓN

En pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón se ha apreciado que frecuentemente ya presentan una alteración en todas las dimensiones de la calidad de vida desde el diagnóstico, y este deterioro es mayor cuanto mayor es el estadio y gravedad al diagnóstico (Tabla 12).^{204–206}

	Células no pequeñas (n = 85)		Células pequeñas (n = 18)	
	Estadio I-II (n = 27)	Estadio III-IV (n = 58)	Limitado (n = 15)	Extendido (n = 3)
<i>Escala funcional*</i>				
Función física	69,6 (23,8)	60,7 (30,4)	58,6 (23,3) ^b	20,0 (0)
Función social	90,7 (18,7)	80,7 (25,3)	91,1 (15,3)	38,9 (34,7)
Función emocional	75,6 (20,0)	67,2 (23,2)	71,1 (27,6)	44,4 (37,6)
Función cognitiva	85,2 (18,7)	83,3 (21,8)	87,7 (19,4) ^b	38,9 (19,2)
Función rol	74,7 (28,6) ^b	56,3 (35,3)	62,2 (24,8) ^b	11,1 (19,2)
<i>Síntomas</i>				
Pérdida de apetito	13,6 (23,1)	37,3 (34,2)	35,5 (44,5)	77,8 (38,4)
Estreñimiento	14,8 (21,3)	35,0 (37,2)	33,3 (43,6)	66,7 (33,3)
Diarrea	2,5 (8,9)	2,3 (8,5)	6,6 (25,8)	0,0 (0)
Disnea	18,5 (21,3)	24,1 (31,7)	40,0 (36,1)	66,7 (0)
Fatiga	22,2 (14,1) ^b	43,3 (29,6)	44,4 (26,9) ^b	85,2 (6,4)
Náuseas y vómitos	0,6 (3,2)	9,5 (18,8)	8,9 (15,3) ^b	33,3 (16,7)
Dolor	19,1 (22,0)	35,9 (33,6)	31,1 (28,1) ^b	77,8 (9,6)
Problemas de sueño	29,6 (32,5)	47,4 (34,7)	35,5 (38,8)	55,6 (50,9)
Impacto económico	6,2 (20,7)	11,5 (26,9)	8,8 (23,5)	22,2 (19,2)
Escala global de calidad de vida	62,3 (19,9) ^b	49,6 (21,3)	53,3 (24,8)	44,4 (26,8)

^aUna mayor puntuación en las escalas funcionales indica mayor funcionalismo y superior puntuación en las escalas de síntomas, mayor nivel de sintomatología.
^bIndican diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,05$, entre las puntuaciones de estadios leve-moderado y grave en cada uno de los grupos diagnósticos, según la t de Student.

Tabla 12: Valor medio de las áreas del cuestionario de Calidad de Vida EORTC QLQ- C30 en pacientes con cáncer de pulmón globales y por diagnóstico y gravedad; media (DE). Tomado de Etzebarria 2001²⁰⁴

La EORTC facilita valores de referencia para pacientes europeos con diferentes diagnósticos oncológicos en sus distintos estadios.²⁰⁶ En la [Tabla 13](#) se muestran estos valores para pacientes diagnosticados con CPNM en estadio I y II de acuerdo a la evaluación mediante los cuestionarios QLQ-C30 y su módulo específico QLQ-LC13.

Constructed scales		Mean	(SD)	Median	[IQR]
Global health status/QoL	QL	52.1	(25.9)	50	[33.3-66.7]
Physical functioning	PF	<i>Previous version of this scale used</i>			
Role Functioning	RF	64.9	(35.8)	66.7	[33.3-100]
Emotional functioning	EF	66.3	(26.4)	66.7	[50-91.7]
Cognitive functioning	CF	81.5	(21.8)	83.3	[66.7-100]
Social functioning	SF	71.0	(30.3)	83.3	[50-100]
Fatigue	FA	38.6	(28)	33.3	[16.7-55.6]
Nausea and vomiting	NV	8.6	(19.2)	0	[0-0]
Pain	PA	28.3	(31)	16.7	[0-50]
Dyspnoea	DY	42.7	(34.4)	33.3	[0-66.7]
Insomnia	SL	31.6	(33.9)	33.3	[0-66.7]
Appetite loss	AP	24.1	(33.7)	0	[0-33.3]
Constipation	CO	15.0	(26.9)	0	[0-33.3]
Diarrhoea	DI	6.7	(17.1)	0	[0-0]
Financial difficulties	FI	16.5	(28.1)	0	[0-33.3]

Tabla 13: Valores de referencia para pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en estadio I-II. Tomada del manual de la EORTC 2008²⁰⁶

Los parámetros de vida basales reportados por el paciente, y en particular la valoración global de calidad de vida y los ítems referentes a funcionamiento físico han sido establecidos factores predictivos de supervivencia en cáncer de pulmón avanzado.²⁰⁷⁻²¹⁰ Lagerwaard además objetivó que el nivel basal de funcionamiento físico también es predictor de supervivencia en CPNM precoz.¹⁹⁸ El valor predictivo de otros ítems como el Performance Status (PS) de la WHO, el índice de comorbilidad de Charlson y la función pulmonar enfatizan la intensa relación entre las condiciones basales de los pacientes y la supervivencia.

Aunque el papel que juega la calidad de vida de un paciente como factor pronóstico de su supervivencia no está claramente establecido, el impacto de los tratamientos en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón tiene un papel innegable.^{211–213}

11.6 CALIDAD DE VIDA TRAS CIRUGÍA Y SBRT EN PACIENTES CON CPNM EN ESTADIO I

Estudios de cómo la cirugía afecta a la calidad de vida de estos pacientes con cáncer de pulmón en estadio I demuestran un deterioro significativo en los meses siguientes a la cirugía.^{214–220} Si bien algunos de estos estudios muestran que tras 6-9 meses de la cirugía la valoración de la calidad de vida vuelve a los valores prequirúrgicos, la mayoría objetiva un empeoramiento significativo permanente respecto al nivel basal, especialmente en mayores de 70 años o en aquellos con mala puntuación basal en las escalas de calidad de vida.

Aún hay poca información sobre la calidad de vida valorada por los propios pacientes que reciben tratamiento con SBRT por cáncer de pulmón en estadio I. Los estudios realizados hasta la fecha analizando el impacto de la calidad de vida tras tratamiento con SBRT por cáncer de pulmón sugieren que, si bien los parámetros basales son por lo general peores que en las series quirúrgicas, la puntuación reflejada por los pacientes (habitualmente en los cuestionarios EORTC

QLQ-C30 y el específico para cáncer de pulmón QLQ-LC13) no sufre deterioro significativo, orientando a que la SBRT en estos pacientes no impacta negativamente en su calidad de vida global.^{105,207,221–227} En algunas series se ha objetivado una disminución leve pero progresiva del estado de salud global en los años siguientes al tratamiento y empeoramiento discreto de la tos o disnea durante al menos los 2 primeros años, sin describir impacto significativo en la función física, de rol, emocional ni social, e incluso describiendo mejoras significativas en algunas de estas áreas tras el tratamiento como la emocional (Figura 8).^{105,221,222,228}

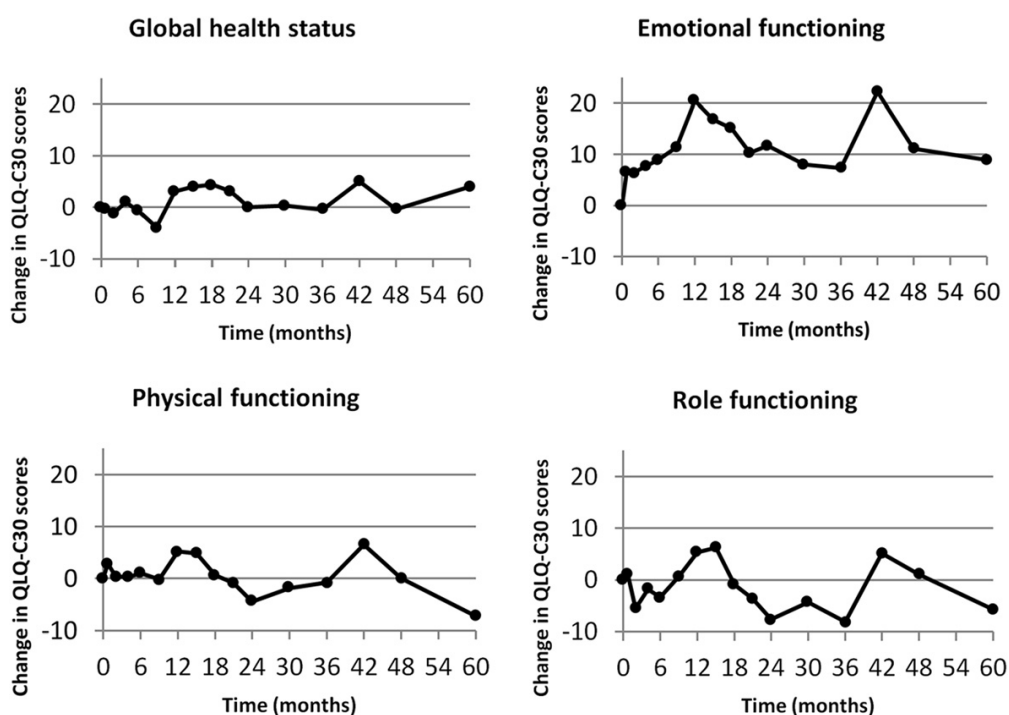


Figura 8: Cambio en la calidad de vida global y en diferentes áreas funcionales tras tratamiento con SBRT. Tomado de Ubels 2015²²²

La revisión sistemática de Chen publicada en 2015 confirma los hallazgos de los estudios mencionados, concluyendo que la SBRT es un tratamiento bien tolerado por pacientes inoperables o de alto riesgo quirúrgico dado que únicamente se objetivaron cambios discretos pero significativos clínicamente y estadísticamente en astenia y disnea en 2 de los 9 estudios incluídos, pero que estos hallazgos no se reproducían en los demás estudios.²²⁹ Sugieren que los estudios que se realicen comparando cirugía con SBRT deben incluir estudio del impacto del tratamiento en la calidad de vida como parte del diseño.

V. INTRODUCCIÓN

PARTE II: RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA EXTRACRANEAL (SBRT)

1 INTRODUCCIÓN A LA SBRT

La RT estereotáxica extracraneal (SBRT) o también llamada RT estereotáxica ablativa (SABR) es, como ya se ha mencionado, una técnica ambulatoria no invasiva utilizada para administrar altas dosis de radiación muy conformada a blancos extracraneales relativamente pequeños. El tratamiento con SBRT precisa alto nivel de conocimiento de la técnica y un estricto control de calidad dado que se administran altas dosis de RT en cada fracción con alto nivel de precisión; una pérdida de exactitud en su administración provocaría drásticos cambios en la posibilidad de cura y en las probabilidades de toxicidad. Es por tanto un tratamiento que demanda la adecuada selección de pacientes basada en evidencia científica publicada, planificación minuciosa para alcanzar buen cubrimiento del blanco con la dosis necesaria evitando los órganos sanos adyacentes, inmovilización precisa para la reproducibilidad del tratamiento, localización del blanco que tenga en cuenta su movimiento durante el tratamiento radioterápico (intra e interfacción), y una precisa verificación de la dosis administrada. El tratamiento se lleva a cabo mediante tecnología de última generación que permite la localización del volumen a tratar teniendo en cuenta la movilidad del tumor, y la administración de alta dosis de radiación al volumen blanco con rápida caída de dosis protegiendo así los órganos sanos adyacentes.

La SBRT se ha convertido en un tratamiento especialmente útil para el tratamiento del CPNM en estadios iniciales, particularmente para pacientes inoperables por alto riesgo quirúrgico, y en ocasiones para pacientes operables pero con alto riesgo de morbi-mortalidad operatoria como son los pacientes ancianos o con EPOC severo. Como hemos mencionado, el CPNM es una enfermedad que predomina en pacientes ancianos con múltiples comorbilidades debidas a la edad y al tabaco. Si bien la mortalidad perioperatoria para la cirugía estándar (lobectomía) se estima que es del 1-3% en los primeros 30 días tras la cirugía, ascendiendo hasta el 7% en los primeros 90 días tras la cirugía, estas cifras alcanzan hasta el 20% para estos pacientes con múltiples comorbilidades asociadas, por lo que la opción de tratamiento con SBRT como alternativa a la cirugía en estos pacientes es muy importante.^{230–232}

2 DEFINICIÓN DE RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA EXTRACRANEAL (SBRT)

Son varias las definiciones formuladas por distintos grupos de trabajo, entre las que destacan:

- ASTRO y American College of Radiology: “es un método de radioterapia externa para administrar con mucha precisión alta dosis de radiación sobre un volumen extracraneal, utilizando una o un número pequeño de fracciones.”²³³
- AAPM Task Group 10: “es un procedimiento emergente de radioterapia altamente efectivo en controlar tumores en estadios iniciales y oligometástasis en localizaciones abdomino-pélvicas, tórax, espinales y paraespinales. La característica más relevante que la diferencia de la radioterapia convencional es la alta dosis que se administra en pocas fracciones, que resulta en una alta dosis biológica efectiva. Para minimizar la toxicidad en órganos sanos, es crítica la conformación de las altas dosis al volumen blanco y la rápida caída de dosis fuera del mismo.”²³⁴
- CARO task force: “es la administración precisa de radioterapia externa hipofraccionada con alta conformación, guiada por la imagen, administrada en una o pocas fracciones, a un volumen blanco corporal extracraneal con dosis al menos biológicamente equivalentes a las administradas en un curso de radioterapia radical administrado con fraccionamiento convencional.”²³⁵
- The National Radiotherapy Implementation Group of the UK working group: “es la precisa irradiación de una lesión extracraneal mediante alta dosis de radiación en un pequeño número de fracciones.”²³⁶

3 HISTORIA Y EVOLUCIÓN TECNOLÓGICA DE LA SBRT

La SBRT se desarrolló a partir de la Radiocirugía Estereotáxica Intracraneal (RC), la cual se remonta a 1906 cuando Horsley y Clarke desarrollaron un método para localizar lesiones cerebrales profundas mediante coordenadas asignadas en los 3 planos a las estructuras neuroanatómicas, basándose en marcas de referencia craneales.²³⁷ En 1947 Spiegel y Wycis introdujeron un marco de estereotaxia utilizando un "estereoencefalotomo" (un cubierta plástica craneal) con un sistema de coordenadas similar al descrito previamente.²³⁸ Finalmente, en 1951, el neurocirujano Lars Leksell combinó el nuevo campo de la estereotaxia con la aplicación de radioterapia, introduciendo el término de radiocirugía al desarrollar la primera técnica de radiocirugía estereotáxica en el Hospital Karolinska de Estocolmo.²³⁹ Desde entonces se viene utilizando para el tratamiento de lesiones intracraneales de pequeño volumen cuyo abordaje quirúrgico resulta muy difícil o supone un riesgo excesivo para el paciente, fundamentalmente metástasis cerebrales, aunque también para lesiones vasculares cerebrales como las malformaciones arteriovenosas (MAV), tumores benignos intracraneales, o incluso patología funcional (enfermedad de Parkinson, epilepsia, etc). Si bien inicialmente se utilizaron haces colimados de rayos X de ortovoltaje convergiendo en un punto común, debido a la baja energía de la radiación empleada, la dosis de radiación a la entrada del tejido sano era elevada. Se vio por tanto la necesidad de emplear

haces de radiación más energéticos. Leksell y el físico Larsson desarrollaron el primer dispositivo de RC basado en 179 fuentes fijas colimadas de cobalto-60 focalizadas en un único punto.²⁴⁰ La primera unidad se instaló en 1968 en Sophiahemmet Hospital en Estocolmo. El dispositivo evolucionó hasta convertirse comercialmente en el Gammaknife®, que contiene 201 fuentes colimadas de cobalto-60 localizadas en un hemisferio, también convergente en un punto focal común. La segunda unidad se instaló en el Hospital Karolinska, en 1974 y desde entonces, múltiples unidades de Gammaknife® están siendo utilizadas en todo el mundo si bien su uso se limita exclusivamente al tratamiento de radiocirugía intracraneal. En los años 80 se desarrolló y extendió el uso de aceleradores lineales para RC intracraneal utilizando inicialmente marcos de estereotaxia rígidos con fijación cruenta, y software específico para la dosimetría, que actualmente se halla en continua evolución.

Más recientemente nace la radiocirugía extracraneal de la mano fundamentalmente de Hamilton y de la de Lax. En 1995, Hamilton propuso un método para el tratamiento de lesiones vertebrales basándose en los conocimientos de la RC intracraneal utilizando un prototipo rígido de marco para estereotaxia extracraneal y asociando un sistema de coordenadas 3D.²⁴¹ La inmovilización se llevaba a cabo mediante fijación transcutánea del marco al proceso espinoso superior e inferior al target con lo que lograban una precisión de 2 mm pero a costa de un

procedimiento cruento y muy complejo, que permitía únicamente tratamientos en una única sesión. Aproximadamente al tiempo, Lax desarrolló un marco de estereotaxia extracraneal que, junto a un colchón de vacío y aplicando presión al abdomen, inmovilizaba al paciente de cabeza a pelvis para tratar tumores intraabdominales.²⁴² La reproducibilidad para el tratamiento de lesiones hepáticas y pulmonares era muy buena, y los movimientos diafragmáticos quedaban reducidos a 5-10 mm mediante compresión abdominal. Desde entonces este método con marco de estereotaxia corporal y compresión abdominal ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento con SBRT pulmonar.

4 CARACTERÍSTICAS DE LA SBRT TORÁCICA (PULMONAR)

1. Administración de altas dosis de radiación en pocas fracciones de tratamiento	Esquemas de tratamiento más utilizados: <ul style="list-style-type: none">- 34 Gy en 1 fracción- 54 -60 Gy en 3 fracciones- 48 Gy en 4 fracciones- 50 Gy en 5 fracciones- 60 Gy en 5 fracciones- 60 Gy en 8 fracciones
2. Proceso de simulación y delimitación del volumen	<ul style="list-style-type: none">- Valoración del movimiento del tumor debido a la respiración.- Uso de técnicas que limitan o compensan el movimiento respiratorio

de tratamiento de gran complejidad.	<ul style="list-style-type: none"> - Registro de imagen multimodal para delimitar el PTV y los OARs. - En casos seleccionados; introducción de marcadores fiduciales para facilitar el tratamiento guiado por la imagen.
3. Distribuciones de dosis heterogéneas que pueden incluir:	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor heterogeneidad dentro del PTV de la aceptada en RT convencional - Puntos calientes dentro del PTV mayores de +10% de la dosis prescrita. - Infradosificación del PTV en casos seleccionados para respetar OAR. - Valoración de la calidad del plan de tratamiento mediante índices de conformación.
4. Riguroso control de calidad.	<ul style="list-style-type: none"> - Precisión global en torno a escasos milímetros.
5. Administración del tratamiento con imagen guiada (IGRT):	<ul style="list-style-type: none"> - Debe permitir la localización del tumor antes de cada fracción. - Los límites para reposicionar deben estar establecidos; - En algunos casos puede ser precisa la IGRT intrafracción.
6. Recursos de envergadura y alta formación del personal implicado	<p>Alta formación del personal, especialmente de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oncólogos radioterápicos - Físicos Médicos - Técnicos especialistas en radioterapia

Tabla 14. CARACTERÍSTICAS DE LA SBRT TORÁCICA (PULMONAR)

A continuación se describen estas características y procesos en detalle:

4.1 ADMINISTRACIÓN DE ALTA DOSIS DE RADIACIÓN EN POCAS FRACCIONES DE TRATAMIENTO.

4.1.1 RADIOBIOLOGÍA: FRACCIONAMIENTOS CONVENCIONALES VS. HIPOFRACCIONAMIENTOS EXTREMOS:

(“Adaptado parcialmente de O. Hernando “Tratamiento de metástasis hepáticas y pulmonares con radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) con técnica de gating respiratorio. Tesis Doctoral 2015”, y de A. Serna “Radiocirugía con arco terapia de intensidad modulada: comparaciones dosimétricas y resultados clínicos en el tratamiento de metástasis intracraneales. Tesis Doctoral 2015”)

A pesar de que los conocimientos de la radiobiología fundamentalmente parten de estudios experimentales y de datos teóricos, ésta proporciona una base conceptual imprescindible para el desarrollo de la radioterapia, dado que identifica mecanismos y procesos de respuesta tumoral y del tejido sano a la radiación que explican los fenómenos observados, permite desarrollar nuevas estrategias en radioterapia (radioterapia de alto LET, esquemas de fraccionamiento alterados, etc.) y porque es una herramienta clave para la comparación de distintos protocolos de tratamiento.

Las roturas de la doble cadena en el ADN son la causa primaria por la cual la radiación mata a las células, ya que éstas pierden así su capacidad reproductiva y por tanto se las puede considerar células muertas aunque metabólicamente permanezcan un tiempo activas. Así pues, la respuesta tumoral a la radiación va a ser distinta según la capacidad de la radiación de dañar el ADN y según la capacidad de reparación del daño causado por parte de las células tumorales.

Los factores biológicos que influyen en la respuesta de los tejidos normales y tumorales a la radioterapia fraccionada se resumen en “las 4 Rs de la radioterapia”:

1. **Reparación**, es la capacidad de las células de reparar, en pocas horas, el daño subletal inducido. La tasa de reparación depende de varios factores tales como: la dosis por fracción, la tasa de dosis y la naturaleza del tejido o de las células.²⁴³ La cinética de reparación del daño subletal en células irradiadas es bifásico, compuesto por una componente rápida, con vida media es de 0.3 h, y una lenta, con 4 h.²⁴⁴ Éste es el fundamento de la radioterapia fraccionada, en la cual el tejido sano tiene mayor capacidad de reparación que el tejido tumoral. Por tanto, en irradiaciones con fracciones de larga duración, como en algunos casos puede ser la SBRT, se puede producir una disminución de la eficacia debida a una reparación temprana del daño subletal. La pérdida de efectividad de la radiación en una hora de duración se estima en torno al 5% para dosis de 2 Gy, mientras que para fracciones de 23

Gy se estima la pérdida en torno al 15%. En el caso de la SBRT, el daño vascular causado ocasiona un entorno caótico intratumoral que puede dificultar la reparación del daño por radiación.

2. **Redistribución:** la radiosensibilidad de las células varía considerablemente conforme avanzan por su ciclo celular, siendo la fase G2 y la mitosis las más sensibles, mientras que la fase S es la más resistente. La mayor radiosensibilidad de la fase G2 es probablemente debido a que las células disponen de poco tiempo de reparación antes de entrar en mitosis. Cuando se irradian las células a dosis convencionales de radiación se inducen fundamentalmente paradas del ciclo en G2 y la muerte celular mitótica. Sin embargo, tras la irradiación de altas dosis, como es el caso de la SBRT, las células se detienen en la correspondiente fase del ciclo celular en la que estaban cuando fueron irradiadas y llevadas posteriormente a muerte celular en interfase.

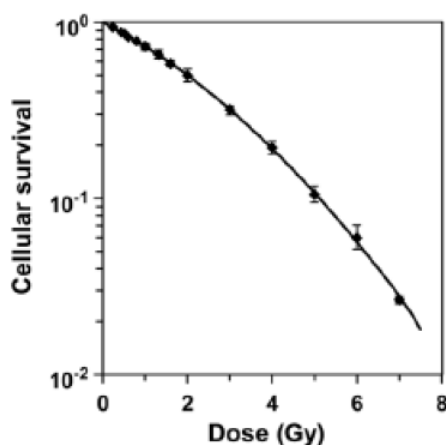
3. **Repoblación:** durante el curso del tratamiento de la radioterapia fraccionada, las células tumorales o normales que sobreviven a la irradiación comienzan a proliferar. Por tanto, el número de células tumorales que deben ser destruídas aumenta cuando los tumores son tratados con los esquemas de fraccionamiento convencionales de radioterapia. Este proceso ocurre entre 3 y 4 semanas tras el inicio del tratamiento con radiaciones, y si ésta se

prolonga excesivamente puede tener una pérdida de eficacia. Por este motivo se pusieron en marcha fraccionamientos acelerados, para reducir el tiempo total de tratamiento y minimizar el efecto de la repoblación tumoral, con el objeto de conseguir mejores resultados terapéuticos.²⁴⁵ Puesto que el tratamiento con SBRT dura un corto intervalo de tiempo, habitualmente 1-2 semanas, la repoblación de las células tumorales no tiene un impacto significativo.

4. **Reoxigenación:** la respuesta de las células a la radiación ionizante es muy dependiente del nivel de oxígeno. Las células bien oxigenadas presentan una menor supervivencia a la radiación que las células hipóxicas, en un factor aproximado de 3. Por tanto, la existencia de un componente de células hipóxicas en los tumores, variable entre el 1% y el 50%, disminuye la eficacia de la radiación. Sin embargo, cuando los tumores son tratados con radioterapia convencional fraccionada una proporción de células hipóxicas son reoxigenadas durante el intervalo entre fracciones. Esta recuperación de radiosensibilidad de las células tumorales se considera una de las principales ventajas de la radioterapia fraccionada.

4.1.1.1 Modelos radiobiológicos: El Modelo Lineal Cuadrático (MLQ)

La supervivencia celular tras la irradiación depende de la dosis administrada; la mayoría de líneas celulares de los mamíferos presentan una curva de supervivencia celular característica, compuesta por un hombro en las dosis bajas seguido de una marcada pendiente hacia la región de dosis más altas. [Figura 9](#).



[Figura 9](#): Supervivencia de células tumorales irradiadas según el MLQ.

Un modelo simple para la muerte celular asume que la rotura de doble cadena del ADN es suficiente para causar la muerte celular. Las roturas de doble cadena se pueden lograr con un único evento de ionización o por la interacción de varios eventos subletales separados espacialmente. Este tipo de modelo se representa analíticamente mediante el llamado Modelo Lineal Cuadrático (MLQ) de la siguiente forma:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

- *S representa la fracción de supervivencia*
- *D representa la dosis total de radiación administrada,*
- *α es el coeficiente relacionado con la muerte celular en único evento*
- *β es el coeficiente relacionado con la muerte celular a través de la interacción de varios eventos subletales*

Los diferentes tipos de células y de tejidos pueden variar su cociente, resultando en ligeras diferencias de forma de sus respectivas curvas de supervivencia (Figura 10).

El cociente α/β es la dosis de radiación para la cual la muerte celular global está igualmente distribuida entre las dos componentes (Figura 11) de muerte celular.

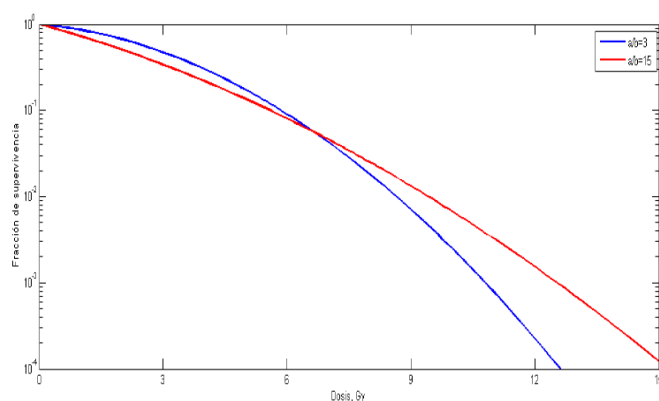


Figura 10: curvas de supervivencia del modelo lineal cuadrático típicas para tejidos tumorales ($\alpha/\beta = 15$) y tejido sano ($\alpha/\beta = 3$). La fracción de supervivencia se representa en escala logarítmica, frente a la dosis de radiación en escala lineal.

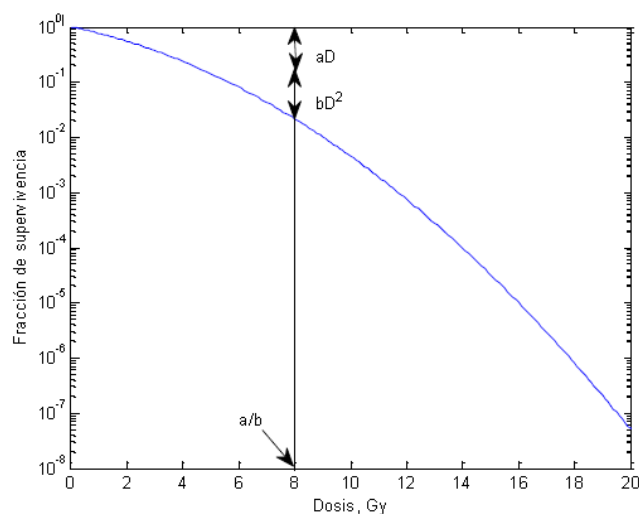


Figura 11: curva dosis respuesta típica cuando la dosis es administrada en una sesión. Se muestra también, que el cociente α/β representa la dosis para la cual la contribución lineal y la cuadrática tienen el mismo valor numérico.

Los tejidos o tumores que tienen un bajo α/β tienen una mayor capacidad de reparación del daño subletal comparado con aquellos de α/β elevado. Los tejidos de respuesta rápida (alto α/β) se caracterizan por tener células con alta capacidad de renovación, tales como la piel o las células epiteliales del tracto digestivo, y por tanto se observan efectos tempranos, en días o semanas, producidos por la radiación. Por el contrario, los tejidos de respuesta tardía (bajo α/β) tienen una capacidad de renovación inferior, tal como las neuronas, y por tanto los efectos solo aparecen meses o años después de la exposición a la radiación.²⁴⁶

En SBRT, donde se emplean dosis muy elevadas en pocas sesiones de tratamiento, el tejido sano pierde capacidad de reparación a diferencia de la

radioterapia convencional. Teóricamente, ésto haría menos efectivo y más tóxico el uso de tratamientos con dosis únicas en vez de fraccionados pero los datos clínicos revelan lo contrario. Ésto parece ser debido a que cuando se emplean altas dosis de radiación en una fracción, la muerte celular puede ser ocasionada no solamente por el daño al ADN, sino también por el daño endotelial vascular secundario en parte a la activación del ácido esfingomielinasa como más adelante se detallará.^{247–249}

4.1.1.2 Dosis Biológica Efectiva (DBE)

El fraccionamiento de la dosis tiene como hemos visto un efecto protector para todo tipo de células y tejidos, por lo que para una misma dosis total el daño biológico es menor cuando ésta se administra de forma fraccionada. Para tener en cuenta el efecto del fraccionamiento se define la magnitud Dosis Biológica Efectiva (DBE), a partir de la ecuación siguiente:

$$DBE = nd(1 + d/\alpha/\beta) - F(T)$$

- *DBE es la dosis biológica efectiva*
- *n es el número de fracciones administradas en un tratamiento*
- *d es la dosis por fracción*
- *α/β el factor explicado previamente y que es característico para cada tipo de tejido.*
- *F (T), es el factor de repoblación F (T).*

F (T) tiene en consideración la disminución del efecto biológico de la dosis debido a la protracción de la exposición a la radiación. Para los tratamientos administrados en una única sesión o pocas sesiones próximas este factor de repoblación es próximo o igual a cero.

El significado radiobiológico de la DBE es la dosis que tendríamos que administrar al tejido o tumor para conseguir el isoeffecto deseado en fracciones infinitamente pequeñas (*n infinitamente grande*), suponiendo que la célula sólo tiene la posibilidad de morir siguiendo la vía de muerte celular. Además, puesto que la formulación de DBE establece que un cierto efecto se corresponde con una cierta fracción de células muertas, la DBE es aditiva. De esta manera, el efecto global de varias irradiaciones con distintos fraccionamientos puede calcularse como la suma de las DBE de cada irradiación. El formalismo del DBE está siendo empleado para estudios de escalada de dosis, radioquimioterapia, braquiterapia, tratamientos con partículas de alto LET, terapia con radionúclidos y para cuantificar los resultados de cualquier tratamiento empleando radiaciones ionizantes. A partir del cálculo de la DBE es posible establecer la correspondencia entre distintos fraccionamientos, de modo que dos tratamientos son igualmente efectivos cuando sus respectivas DBE son iguales:

$$n_1 d_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta} \right) = n_2 d_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta} \right)$$

En los tratamientos fraccionados de radioterapia la dosis estándar por sesión es de 2 Gy, mientras que en radiocirugía la dosis se administra en una sola sesión. Por tanto para conocer la dosis equivalente a 2 Gy (EQD2, del inglés Equivalent Dose) de un tratamiento que se ha administrado en determinada dosis D, en sesión única se obtiene a partir de la ecuación anterior como:

$$EQD2 = D \frac{\left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta}\right)}{\left(1 + \frac{2}{\alpha/\beta}\right)}$$

4.1.1.3 El MLQ y los hipofraccionamientos extremos

Existe debate en la bibliografía sobre las predicciones del MLQ en el caso de tratamientos con fraccionamientos extremos, donde se administran elevadas dosis de radiación en pocas sesiones.^{250,251} Serna describió tras un estudio del daño radioinducido sobre linfocitos, que el ajuste lineal cuadrático resultó ser válido hasta dosis aproximadas de 5 Gy, y obtuvieron un valor del cociente de 3,7.²⁵² Por encima de ese valor, mostraron que la predicción del daño por radiación era mayor que la observada; por ello concluyen que el modelo lineal cuadrático, al menos para linfocitos humanos de sangre periférica, es válido cuando se emplean dosis únicas de radiación hasta 5 Gy. Otros estudios realizados in vitro para investigar en fracciones únicas hasta qué dosis es válido el MLQ, con dosis en progresión

ascendente, llegan a la conclusión de que hasta dosis de 15 Gy no existen grandes desviaciones de este modelo.²⁵³ Existen también estudios in vivo en los que se comprueba la concordancia de las predicciones del MLQ para dosis de 2 a 20Gy, entre las que se encuentran las dosis de interés para los tratamientos con SBRT²⁵⁴ si bien algunos estudios indican la necesidad de incorporar al modelo los efectos a nivel molecular, celular y tisular de las altas dosis por fracción así como en las células tumorales.²⁵⁰ Existen otros datos también en contra del uso del MLQ para predecir los tratamientos con grandes dosis por fracción, ya que el MLQ podría infraestimar o sobrestimar la muerte celular tumoral o el daño en tejidos sanos en tratamientos de hipofraccionamiento extremo.²⁵⁵ García afirma que el MLQ pierde exactitud con dosis por fracción superiores a 13 Gy, al no tener en cuenta todos los mecanismos implicados en el efecto de las radiaciones ionizantes, no estimando correctamente la muerte celular.²⁵⁶

4.1.1.4 Otros factores implicados en la muerte celular por radiación

La respuesta tumoral y del tejido normal a tratamientos con dosis altas por fracción, refleja la suma de dos mecanismos: el daño citotóxico directo derivado del daño al ADN, que ocurre a todos los niveles de dosis y el daño vascular y estromal, que se produce preferentemente a dosis altas por fracción.

- DAÑO VASCULAR: dosis altas de radioterapia en fracción única o pocas fracciones, además de dañar de forma directa o indirecta la célula, también pueden producir daños en la microvascularización de los tejidos de soporte. García-Barros²⁵⁷ y Fuks²⁵⁸ han observado como este daño se produce en fracciones por encima de 10 Gy secundariamente a la activación de esfingomielinasas ácidas. En la [Figura 12](#) se observan las vías de activación de muerte celular del endotelio, base para el daño microvascular, que se produce por el tratamiento con radioterapia en dosis única >8-10 Gy, mediante la activación de la vía de las asmasas, o por activación del factor inducido por hipoxia (HIF-1) en tratamientos fraccionados con dosis de 1,8 a 3 Gy por fracción. La activación del HIF-1 por diferentes mecanismos tumorales incluso en condiciones de normoxia parece jugar un papel clave en la radiorresistencia.²⁵⁹

La vía de las asmasas quedó mejor demostrada con la irradiación selectiva de ratones asmasa nativos (sensibles para apoptosis endotelial) o asmasa negativos (resistentes a la apoptosis),²⁴⁷ objetivándose una clara diferencia en

la respuesta tumoral a las dosis empleadas de 15 Gy (Figura 13).

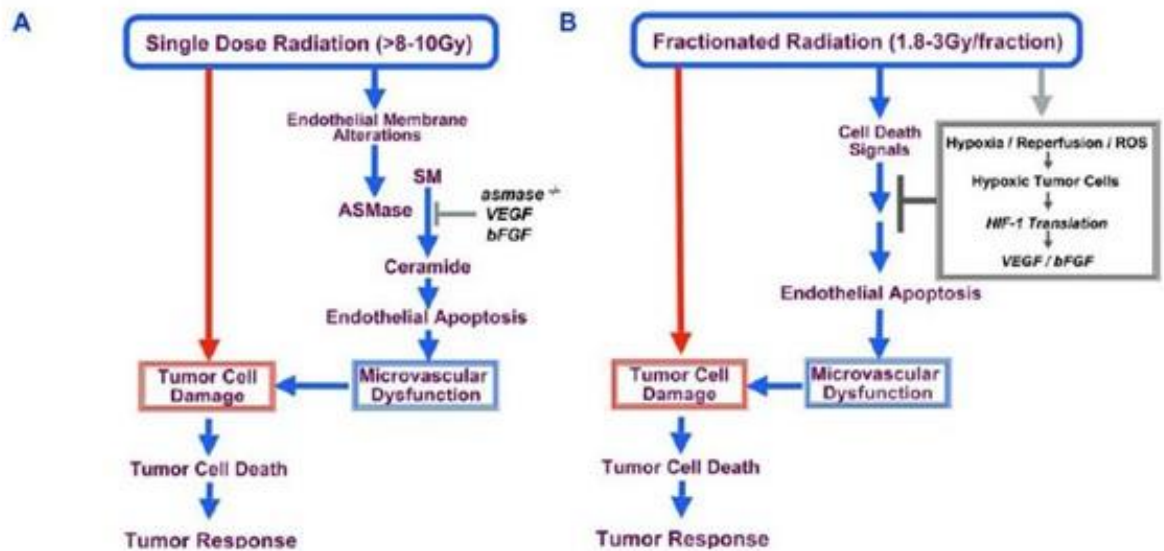


Figura 12: Modelos de daño microvascular para tratamiento con radiocirugía y radioterapia fraccionada (Tomado de 254)

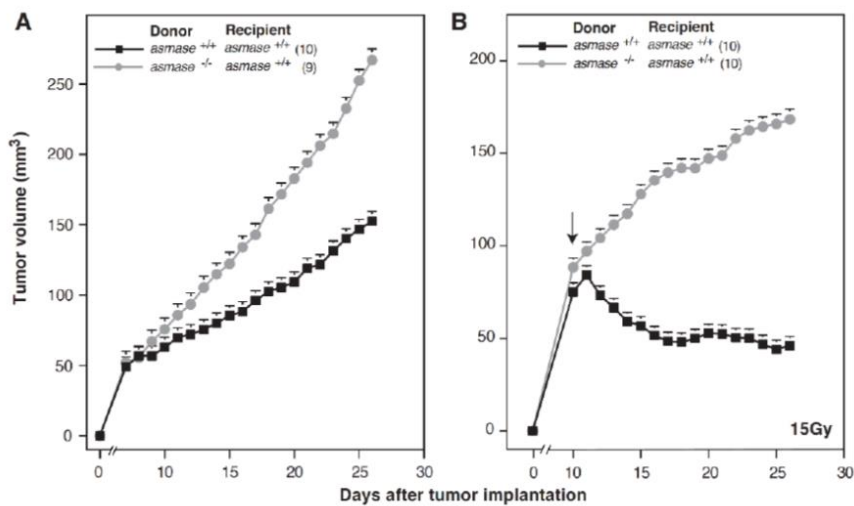


Figura 13: Respuesta tumoral según estado de la vía de las asmasas

- DURACIÓN DE CADA FRACCIÓN DE TRATAMIENTO: en SBRT este tiempo es importante para la radiobiología del tumor y puede variar en función de los diferentes equipos que incluyen, por ejemplo, distintas tasas de dosis. Benedict en sus investigaciones evaluaba supervivencia de clonógenos in vitro en tratamientos con radiocirugía entre 12 y 18 Gy en líneas celulares de glioma.²⁶⁰ Para una dosis de 18 Gy, el incremento del tiempo de tratamiento de 30 a 120 minutos se correspondía con una citotoxicidad menor. Estos datos han sido corroborados posteriormente por Fowler: fracciones de más de 30 minutos de duración tenían menor poder citotóxico, al ser el tumor capaz de activar mecanismos de repoblación tumoral intratratamiento.²⁴⁴ Además, para intentar evitar una disminución de efectividad citotóxica debido a la prolongación de los tratamientos de cada fracción de SBRT, se deben optimizar también los tiempos en la inmovilización y la corrección del posicionamiento intra- fracción, intentando que sean inferiores a 30 minutos.
- LA HIPOXIA TUMORAL es otro factor fundamental a tener en cuenta. Es conocido, desde hace más de 60 años que las células hipóxicas son más radioresistentes²⁶¹ y que precisan al menos triplicar la dosis de irradiación necesaria para su destrucción con respecto las células oxigenadas. Muchos tumores tienen hipoxia; las concentraciones de oxígeno fisiológicas

habituales, de 40-60 mmHg, bajan en el tejido tumoral, siendo incluso inferiores a 10 mmHg²⁶² y aunque el tratamiento fraccionado proporciona cierto grado de reoxigenación de los tejidos, los tumores más hipóxicos tienen más resistencia a la radioterapia. En los tratamientos en sesión única o hipofraccionados, la hipoxia se ha mostrado como un problema importante y habrá que investigar si los radiosensibilizantes pueden jugar un papel importante minimizando este factor de hipoxia.²⁶³

- EFFECTO INMUNOLÓGICO: EFFECTO ABSCOPAL Y COMBINACIÓN DE SBRT CON INMUNOTERAPIA: la radioterapia tiene además de un efecto antitumoral directo al dañar el ADN de las células tumorales, una acción inmunológica compleja mediante la cual activa el sistema inmunitario del paciente en su lucha contra el tumor. Bernstein, publica una interesante revisión de la asociación de inmunoterapia y SBRT, e ilustra en detalle el efecto inmunológico que produce la radiación. Ver [Figura 14](#).²⁶⁴ Tras la radiación se ha objetivado en laboratorio que se producen múltiples cambios inmunomoduladores que pueden afectar a la efectividad de la inmunoterapia incluyendo el efecto vascular, el aumento de la presentación de antígenos de la superficie de la célula tumoral al sistema inmunitario, el aumento de extravasación de linfocitos T, la destrucción de células inmunosupresoras del estroma, la inducción de muerte celular tumoral por liberación de proteínas B1

del grupo de alta movilidad, o la exposición a carteculina en la superficie celular entre otros mecanismos. Además se produce un efecto inmunomodulador que engloba un espectro de alteraciones moleculares producidas por la radiación que hacen que el tumor esté más expuesto al daño por los linfocitos T citotóxicos.

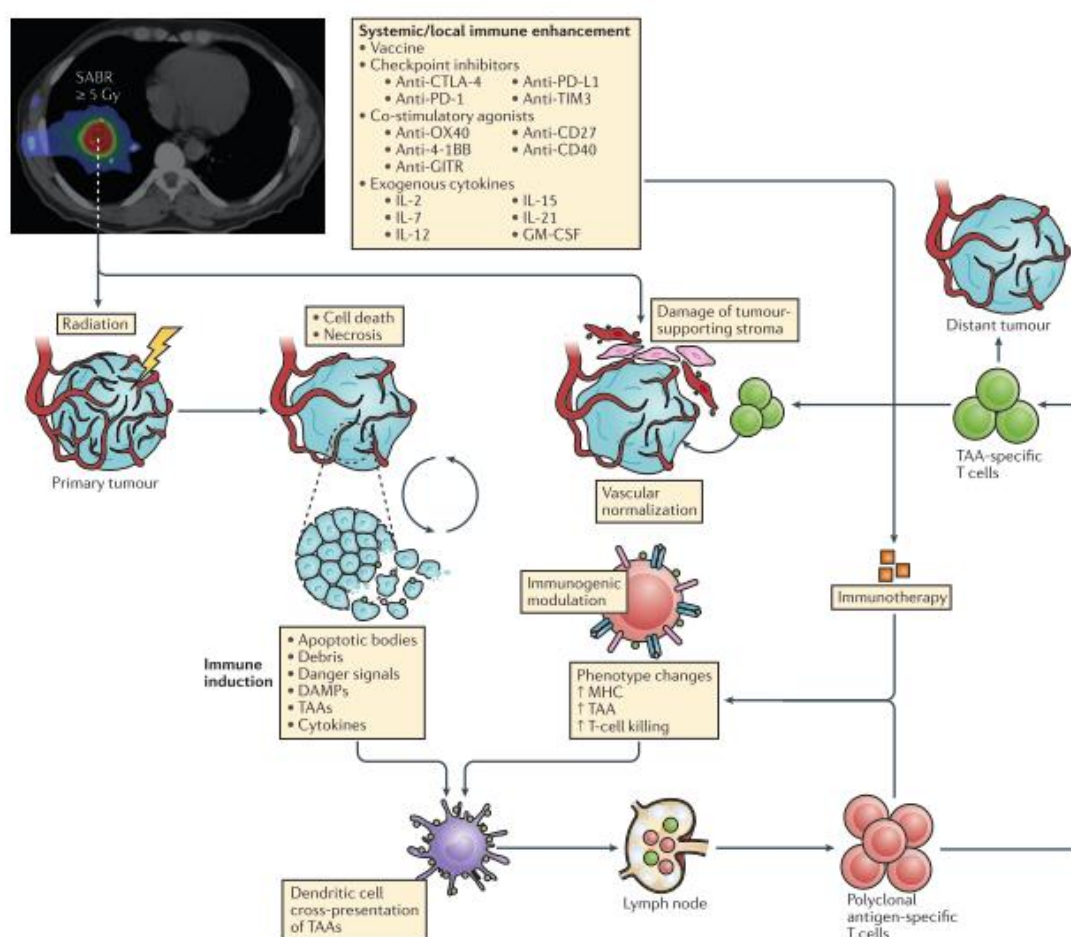


Figura 14: Efectos antitumorales de la SBRT. Tomado de Bernstein 2016 ²⁶⁴

Los datos preliminares indican que el efecto inmunológico producido por la radiación puede ser dosis-dependiente y que las dosis en rango ablativo pueden además de destruir células directamente, estimular a que las células tumorales funcionen como una vacuna antitumoral in situ. Así pues, datos preclínicos de estudios en ratones tratados con RT con diferentes esquemas (>5 Gy / Fracción) confirman que tras la radiación aumenta la presentación de antígenos y aumentan los linfocitos T estimulados en los ganglios y en el tumor. Esta respuesta es mayor para altas dosis por fracción, siendo para ratones con melanoma más eficaz el tratamiento con 7,5 o con 10 Gy / Fracción que 5 Gy / Fracción. Además, el tamaño de la fracción parece ser importante no sólo para la activación del sistema inmune sino también para la duración de esa activación.

Estos cambios inmunológicos producidos por la radiación pueden utilizarse para obtener un sinergismo con los nuevos inmunoterápicos administrando ambas armas terapéuticas secuencialmente o concurrentemente. El sinergismo entre SBRT e inmunoterapia, lo que Bernstein denomina ISABR (Immunotherapy and Stereotactic Ablative Radiation), también ha sido estudiado extensamente en el laboratorio. Se han realizado estudios prometedores con inhibidores de checkpoints de la inmunidad, fundamentalmente con antiCTLA-4 (Anti Antígeno 4 asociado al Linfocito T

citotóxico: Ipilimumab) y con antiPD-L1 (“Anti ligando de la Programmed Cell Death 1”: Nivolumab, Pembrolizumab) evidenciándose lo que también se ha descrito en la práctica clínica en pacientes tratados con radiocirugía o radioterapia exclusiva: “el Efecto Abscopal” (ab-scopus: lejos del target): término para denominar al efecto en el que se objetiva respuesta tumoral a nivel sistémico tras tratamiento con radioterapia de una localización tumoral.²⁶⁵ Así, en estos estudios con inmunomoduladores, el tratamiento con SBRT sobre una de las localizaciones afectas añadido a inmunoterapia lograba respuestas incluso en ocasiones completas en todos los focos de enfermedad, mientras que el tratamiento con únicamente una de las estrategias (SBRT o Inmunoterapia) no alcanzaba tal magnitud del efecto. Ensayos en ratones con melanoma, cáncer de mama o linfoma tratados con un agonista del receptor 7 “toll-like” y radioterapia también han objetivado respuestas por efecto abscopal, si bien la dosis y fraccionamiento a emplear permanece sin definir.

Los estudios preclínicos sugieren por tanto combinar ambas estrategias e incluso estudiar la combinación de varios inmunoterápicos añadidos a la SBRT. Se especula que el mecanismo del efecto abscopal es mixto, incluyendo la elaboración de citoquinas y otros agentes inflamatorios, el efecto en p53, y de forma relevante, por el mecanismo inmunológico.

La integración de la inmunoterapia con la radioterapia es por tanto una atractiva y prometedora línea de investigación. A raíz de estos casos publicados, hay estudios reclutando pacientes o pendientes de inicio, para CPNM metastásico con ipilimumab, pembrolizumab (inhibidor de PD-1), etc., ya que con éstos se ha demostrado efecto abscopal hasta en el 52% de los pacientes.^{266,267} En la [Tabla 15](#) se muestran las publicaciones más relevantes de sinergismo de la SBRT con inmunoterapia. Por el momento, los estudios clínicos evaluando la integración de inmunoterapia y radioterapia se han focalizado en pacientes con enfermedad metastásica y más recientemente en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Dado que con la inmunoterapia se pretende erradicar enfermedad sistémica, su estudio en estadios precoces parece también justificado, ya que tras tratamiento con cirugía o SBRT de pacientes con NSCLC en estadio I, aún un 15-30% presentarán recaída a distancia, por lo que la erradicación de micrometástasis aún en este escenario parece necesaria. El grupo de la U. de California Davis Comprehensive Cancer Center ha diseñado un estudio fase 1 de escalada de dosis evaluando el inhibidor PDL-1 MPDL3280A con SBRT (50 Gy en 4-5 Fx) para pacientes con cáncer de pulmón en estadio inicial inoperables o de alto riesgo quirúrgico.²⁶⁸

Quedan múltiples cuestiones que se deberán ir resolviendo, como el momento en que debe darse cada uno de los tratamientos (SBRT / inmunoterapia), los criterios de selección de pacientes, el papel que juega el tratamiento quimioterápico en pacientes candidatos a estos tratamientos, dado que su efecto inmunosupresor puede reducir el reclutamiento de células T y por tanto el efecto inmunológico esperado, etc. También habrá que valorar la manera de evaluar la respuesta a estos tratamientos, añadiendo a los criterios habituales de evaluación de respuesta otros biomarcadores inmunológicos como la concentración de citoquinas en suero, etc, que podrían ser surrogantes de la respuesta final.

En conclusión, los avances en el conocimiento del papel de la inmunidad especialmente con el éxito de los inhibidores de checkpoints de la inmunidad, han hecho que hayamos pasado de considerar el efecto abscopal como un fenómeno anecdótico, a considerarlo un nuevo arma en el arsenal terapéutico contra el cáncer, y así lo reflejan las múltiples publicaciones del último año haciendo referencia al efecto abscopal: descripciones de casos de pacientes, series de casos retrospectivas, revisiones del tema, e incluso revisiones sistemáticas. Muchas de estas revisiones no deben pasar desapercibidas.^{264,265,268–274}

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario;
resultados preliminares

Study details	SABR dose (Gy)/ fractions	SABR target*	Immunotherapy agent	Sequence of treatments	Location of response
Postow et al. (2012) ³⁵	28.5/3	Paraspinal	Ipilimumab	Immunotherapy, then SABR, then immunotherapy	IF and OF
Hiniker et al. (2012) ³⁷	54/3	Liver	Ipilimumab	Immunotherapy, then SABR, then immunotherapy	IF and OF
Golden et al. (2013) ³⁸	30/5	Liver	Ipilimumab	Concurrent	IF and OF
Silk et al. (2013) ³⁹	14–24/1–5	Brain	Ipilimumab	Immunotherapy then SABR; or SABR then immunotherapy	IF
Stamell et al. (2013) ⁴⁰	NR	Brain	Ipilimumab	Concurrent	IF and OF
Karbach et al. (2014) ⁴¹	45/1	Brain	Autologous tumour-lysate-loaded dendritic cells	SABR then immunotherapy	IF and OF
Kiess et al. (2015) ⁴²	15–24/1	Brain	Ipilimumab	SABR then immunotherapy; or concurrent treatment; or immunotherapy then SABR	IF
Kwon et al. (2014) ⁴³	8/1	Bone	Ipilimumab	SABR then immunotherapy	IF
Seung et al. (2012) ⁴⁴	20/1	Any	IL-2	SABR then immunotherapy	IF and OF

IF, in field; NR, not reported; OF, out of field; SABR, stereotactic ablative radiotherapy. *All targets are metastases and not primary tumours.

Tabla 15: publicaciones más relevantes de sinergismo de la SBRT con inmunoterapia

4.1.2 EVIDENCIA EN LA LITERATURA DE LA EFICACIA DE SBRT TORÁCICA CON HIPOFRACCIONAMIENTO EXTREMO

Tradicionalmente, a los pacientes diagnosticados con CPNM en estadio I que se consideraban inoperables o rechazaban cirugía, se les ofrecía RT convencional con intención radical. Este tratamiento consistía en la administración de 55 - 74 Gy con fracciones diarias de 2 - 2,75 Gy durante un periodo de 4 -7,5 semanas. Con este tratamiento, el control local reportado en la literatura es pobre, por lo que en busca de una alternativa a la cirugía y a la RT externa convencional surge la SBRT. Blomgren en 1995 describe la primera experiencia de tratamiento con RT estereotáctica extracraneal en varias localizaciones, entre ellas el pulmón, utilizando entre 1 y 4 fracciones, con resultados muy esperanzadores.²⁷⁵ En busca de conocer el mejor esquema de dosis fracción se investigaron esquemas de tratamiento con distinto número de fracciones. Una de las primeras publicaciones con esquemas en una única fracción es el ensayo clínico fase I publicado en 2003 por Whyte en el que se administraba una dosis de 15 Gy.²⁷⁶ Prácticamente al tiempo, se llevan a cabo estudios de escalada de dosis, destacando el de Hara que logra un control local a 2 años del 83% cuando administraba una dosis única de 30 Gy, frente al 52% cuando se administraba una dosis única menor de 30 Gy.²⁷⁷ Hof hace una llamada a que la dosis única era segura y efectiva para tumores pequeños, pero el resultado para tumores grandes puede no ser tan favorable.²⁷⁸

Recientemente Videtic ha publicado los resultados del ensayo RTOG 0915 (NCCTG N0927) en el que se compara una única fracción de 34 Gy con 48 Gy en 4 fracciones consecutivas, sin objetivar diferencias significativas entre ambos esquemas de tratamientos y proponiendo el régimen de 34 Gy en fracción única como régimen de referencia para futuros estudios en pacientes inoperables con tumores periféricos.^{279,280}

Al tiempo que se investigaban esquemas en dosis única, se estudiaron esquemas hipofraccionados. Las primeras series a destacar en este sentido provienen de US, Europa y Japón:

- Timmerman, experto en radiocirugía intracraneal, es el propulsor de esta técnica en US. En el departamento de Oncología Radioterápica de la Universidad de Indiana inició esta técnica en pacientes inoperables que se ofrecieron voluntariamente. Allí se realizó el necesario estudio de escada de dosis para pacientes inoperables con CPNM en estadio inicial, diferenciando entre pacientes con tumores T1 y T2. La dosis a estudiar se inició con 24 Gy administrados en 3 fracciones (8 Gy / fracción), que se fue escalando 2 Gy por fracción; alcanzaron la dosis máxima tolerada para tumores de 5 - 7 cm de 22 Gy x 3 fracciones, sin llegar a objetivar dosis máxima tolerada para tumores < 5 cm aún administrando 20-22 Gy x 3 fracciones (DBE \geq 180 Gy). Con estas dosis (calculadas sin corrección por heterogeneidad) el control

local era mayor del 90%, pero con una mediana de seguimiento de 15 meses, 6 pacientes presentaron fallo local, todos ellos pertenecientes al grupo de dosis de < 18 Gy / fracción, dando una primera muestra de la relación dosis-respuesta.^{281,282}

- Onishi presenta poco después, en 2004 y en 2007 con datos actualizados, los resultados de un estudio multicéntrico Japonés en el que se trataron a 245 pacientes con estadio I de CPNM (T1 y T2) en 13 instituciones.²⁸³ Los esquemas de tratamiento utilizados eran múltiples, administrándose dosis de 18 – 75 Gy a isocentro en 1 – 22 fracciones. La mediana de DBE fue de 108 Gy. El 14,5% de los pacientes presentaron progresión local con una mediana de seguimiento de 24 meses. Un dato relevante fue que la recurrencia local era mucho mayor para pacientes que recibieron una DBE <100 Gy (26,4%) frente al 8,1% para los que recibieron tratamiento con DBE ≥100 Gy. La supervivencia global a 3 años para pacientes médicamente operables fue del 88,4% para DBE ≥100 Gy versus 69,4% para DBE <100 Gy (p < 0.05). Concluyen que la SBRT con DBE <150 Gy es posible y beneficiosa para tratamiento curativo en estadios I y que era recomendable administrar una DBE >100 Gy para alcanzar un óptimo control local y supervivencia global.²⁸⁴
- Wulf presentó los resultados de varios estudios que incluían tumores primarios pulmonares y metástasis pulmonares, con diferentes esquemas de

tratamiento (1 fracción única de 26 Gy; 3 fracciones de 12,5 Gy y 3 fracciones de 10 Gy).^{285,286} El control local a 2 años fue peor para los pacientes que recibieron 3 fracciones de 10 Gy y fue del 100 % para los 31 pacientes que recibieron una sesión única de 26 Gy.

Estos 3 estudios han sido claves para conocer la importancia que tiene administrar una DBE >100 Gy para el control local, y tras su publicación el esquema de tratamiento más habitualmente adoptado fue el de 3 fracciones de 17 – 20 Gy. La importancia de administrar DBE >100 Gy queda confirmada más recientemente por el metaanálisis de Zhang que demuestra peores resultados con DBE <83,2 Gy y también con DBE >146 Gy.²⁸⁷ Otro reciente estudio retrospectivo que revisó el efecto de la dosis administrada a 498 pacientes inoperables T1-T2N0M0 sugiere que dosis altas (BED >150 Gy) se asocian con mayor supervivencia en pacientes con T2.²⁸⁸

Los buenos resultados de las series iniciales han sido reproducidos de forma consistente en estudios retrospectivos y prospectivos, incluso independientemente de la tecnología empleada para la aplicación de la SBRT y de los centros y años en los que se ha llevado a cabo el tratamiento,²⁸⁹ confirmando que estos resultados se pueden obtener en la práctica clínica diaria incluso fuera de ensayo clínico. Un metanálisis de estudios observacionales de pacientes tratados con SBRT objetiva una supervivencia a 5 años del 42% que es significativamente mayor que la

alcanzada con radioterapia convencional (20%).⁹⁸ Estudios prospectivos confirman tasas de control local que oscilan entre el 84 - 98% a 2-3 años, y supervivencias globales del 43-72% para pacientes inoperables por comorbilidades.^{97,103,290,291} Las series de SBRT en pacientes ancianos¹⁰⁴ y en pacientes con EPOC severo también muestran resultados prometedores.²⁹²

4.1.2.1 SBRT COMO TRATAMIENTO DE PACIENTES OPERABLES DE ALTO RIESGO:

La SBRT también parece ser una opción apropiada para pacientes operables pero con alto riesgo quirúrgico que no tolerarían por tanto lobectomía y serían candidatos únicamente a resección sublobar, dado que la resección sublobar y la SBRT parecen alcanzar similar supervivencia causa específica y similar control local.^{102,293-295} La evidencia publicada de series que incluían a pacientes que rechazaron la cirugía sugiere que la SBRT puede ser una alternativa, con tasa de supervivencia global a 3 y 5 años mayores del 80 y 70% respectivamente.^{228,296} El análisis retrospectivo de Grills que compara SABR con resección sublobar (en cuña) demuestra similar tasa de metástasis a distancia y supervivencia causa específica, con una tendencia no significativa para menor riesgo de recaída local y regional con SABR.²⁹⁴ Otro importante análisis de la Washington University en St. Louis demostró mismas tasas de LR y PFS entre cirugía y SBRT,²⁹⁵ y otros estudios de comparación de grupos independientes, con las limitaciones que estos

estudios suponen, indican similar supervivencia con cirugía y SBRT, si bien las series de SBRT aún cuentan con corto seguimiento.^{293,297,298}

En cuanto a datos prospectivos para pacientes operables destacan el estudio RTOG 0618²⁹⁹ y el estudio Japonés JCOG 0403 que es un estudio fase II para pacientes operables e inoperables.³⁰⁰ Los pacientes operables que incluyó el estudio JCOG 0403 eran 64, con mediana de edad de 79 años, con estadio IA, y que habían sido considerados operables por cirujanos torácicos. Todos ellos recibieron 48 Gy en 4 fracciones. Con una mediana de seguimiento de 45,4 meses la SG a 3 años era del 76% y la PFS a 3 años era del 68,5%. La supervivencia global a 5 años fue del 54% en la actualización recientemente publicada.³⁰⁰ Toxicidades grado 3 incluyeron dolor torácico (1,5%), disnea (3,1%), hipoxia (1,5%) y neumonitis (3,1%). El estudio holandés de pacientes potencialmente operables tratados con SBRT es un grupo de pacientes algo más jóvenes (mediana de edad 76 años) también con resultados muy esperanzadores: LC actuarial del 93% y SG del 84,7%.

Aunque sería preciso tener datos de estudios randomizados, estos resultados indican que es posible que la SBRT pueda ser equiparable a la cirugía en este grupo de población. Lamentablemente, 2 estudios randomizados comparando lobectomía con SBRT tuvieron que cerrar por pobre reclutamiento: STARS (NCT00840749) y ROSEL (NCT00687986). Ambos estudios incluían pacientes con

CPNM cT1-2a (<4 cm)N0M0 operables que se randomizaban 1:1 a SBRT o lobectomía con disección o muestreo mediastínico. El estudio ROSEL fue muy útil para instaurar la técnica y los controles de calidad en Holanda y de hecho, según reportó Palma en 2010, tras éste, los registros poblacionales de cáncer en Holanda objetivaron descenso en la proporción de ancianos con NSCLC precoz no tratados y un aumento de la mediana de supervivencia de estos pacientes.¹⁰⁴

Un metaanálisis publicado recientemente de estos 2 estudios randomizados de SBRT versus lobectomía que cerraron por pobre reclutamiento, describe similar supervivencia causa específica con ambos tratamientos y un perfil de toxicidad más favorable y mayor supervivencia global para el tratamiento con SBRT.¹¹⁰ Si bien este análisis cuenta con deficiencias metodológicas como para cambiar el tratamiento estándar en pacientes candidatos a cirugía, refuerza la indicación de tratar con SBRT a pacientes de alto riesgo quirúrgico o que rechacen cirugía. La revisión publicada en 2015 por Rusthoven repasa la evidencia publicada con cirugía y SBRT para este grupo de pacientes y analiza el valor de los resultados publicados y en particular, el de estos “provocadores” resultados de Chang, describiendo el “Head Start Effect”. Este efecto hace referencia a la separación inicial de las curvas de supervivencia debida a la escasa mortalidad a corto y medio plazo secundaria a SBRT mientras que la cirugía parece lograr mejor resultado oncológico a largo plazo pero con alta mortalidad inicial.³⁰¹

En conclusión, para pacientes operables, la supervivencia tras tratamiento con SBRT es mayor que para pacientes inoperables, y parece ser incluso comparable a la descrita en series quirúrgicas, si bien aún se desconoce si a largo plazo los resultados son equivalentes a los obtenidos con cirugía, por lo que en la actualidad la lobectomía con linfadenectomía mediastínica persiste como tratamiento de elección.^{110,228,293,296,297,302,303}

4.1.3 TOXICIDAD EN TRATAMIENTOS CON HIPOFRACCIONAMIENTO EXTREMO (SBRT). ESQUEMAS RIESGO-ADAPTADOS

El tratamiento con SBRT torácica es un tratamiento en general bien tolerado incluso en pacientes con múltiples comorbilidades. Si bien la mayoría de las publicaciones describen una baja incidencia de toxicidad, también ha habido “sorpresas” por toxicidades no esperadas al inicio de administrar estos tratamientos, especialmente en tumores centrales y en los apicales próximos al plexo braquial, que han obligado a reflexionar, tomar precauciones, y esforzarse en describir criterios dosimétricos que orienten a mayor riesgo de toxicidad en tratamientos con hipofraccionamiento extremo. La revisión de la literatura del Comité de la Evolución de las prácticas en Oncología (CEPO) hace una buena relación de las toxicidades descritas en la literatura publicada hasta 2013.³⁰⁴ De acuerdo a esta revisión, la toxicidad más frecuente en estos tratamientos es grado

1-2: neumonitis (87%), astenia (hasta en el 50% de los pacientes), derrame pleural (18%), fractura costal (15%) y epitelitis (10%). La incidencia de toxicidad grado ≥ 3 objetivada en esta revisión era en la mayoría de los estudios $\leq 5\%$, si bien algunos estudios habían evidenciado mayor incidencia de toxicidad severa (15,7-26,7%) como neumonitis u otras complicaciones pulmonares, dolor torácico, o deterioro del estado general^{103,108,291,305}. La incidencia de toxicidad grado ≥ 3 en la mayoría de los estudios está relacionada con dolor torácico, disnea, y más frecuentemente neumonitis³⁰⁵⁻³⁰⁷ pero, como se ha comentado, para tumores centrales se ha descrito daño severo a estructuras mediastínicas. Los factores pronósticos para mayor riesgo de toxicidad severa son el volumen del PTV (PTV, ≥ 65 ml)²⁹¹, y del GTV (>10 ml)³⁰⁸ y la localización central.³⁰⁸

La literatura muestra diversidad en cuanto a la definición de lesión central y a los regímenes de tratamiento de SBRT a emplear en estos casos. La RTOG en el ensayo RTOG 0236 define tumor central como aquel situado en los 2 cm adyacentes (en cualquier dirección) del árbol bronquial desde carina hasta la segunda bifurcación (Figura 15). Otros autores consideran que es aquel que se encuentra en los 2 cm (en cualquier dirección) de cualquier estructura mediastínica crítica incluyendo el árbol bronquial, esófago, corazón, plexo braquial, grandes vasos, médula espinal, nervio frénico y nervio laríngeo recurrente. Para otros autores, como para el ensayo RTOG 0813, la definición más correcta es aquel

tumor en los 2 cm (en cualquier dirección) del árbol bronquial proximal e inmediatamente adyacente a la pleura mediastínica o pericárdica (PTV tocando la pleura mediastínica). La definición más comúnmente aceptada en las series recientes es la segunda, debido a la toxicidad comunicada en el esófago, corazón y nervios, potencialmente severa, y ésta es la se ha adoptado en el protocolo de este trabajo.

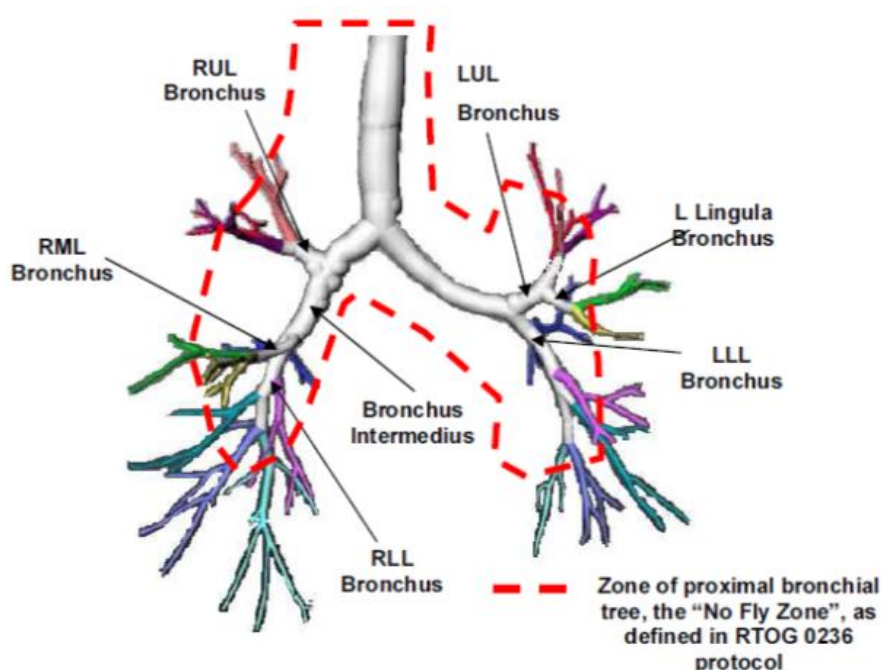


Figura 15: Zona de árbol bronquial proximal definida en el protocolo RTOG 0236.

El principal aviso del alto riesgo de toxicidad al tratar tumores centrales lo dio Timmerman en 2006 cuando en su estudio fase II de 70 pacientes con tumores centrales y periféricos tratados con 60-66 Gy sin corrección de heterogeneidad en

3 fracciones, demostró tasa libre de toxicidad severa a 2 años del 83% en T periféricos vs 54% en los centrales.³⁰⁸ Estas toxicidades incluyeron derrame pleural, neumonitis y descenso en la función pulmonar. Hasta 4 de 6 muertes estaban probablemente relacionadas con el tratamiento y todas las muertes ocurrieron en pacientes con lesiones centrales. Desde entonces, la recomendación de no usar 60 Gy en 3 fracciones para tumores centrales. Otras toxicidades raras pero mortales incluyen ruptura de tráquea o grandes vasos, ulceración esofágica y mielopatía.^{113,309–312}

La incidencia de estas toxicidades disminuye con una planificación cuidadosa que evite tejidos, al tiempo que utilizando los llamados “Esquemas Riesgo-Adaptados”: adaptar la dosis total y el tamaño de la fracción al tamaño y localización del tumor. Es el grupo de Lagerwaard, en Europa, quienes proponen y describen el término de “esquemas de dosis riesgo-adaptados”.³¹³ Este grupo propone administrar 60 Gy en 3, 5 u 8 fracciones según el tamaño tumoral y su localización. Así pues para tumores T1 en contacto con la pared torácica o mediastino y para T2 administran 60 Gy en 5 fracciones, mientras que para tumores centrales cercanos a estructuras críticas el tratamiento lo administran con 8 fracciones. Las dosis eran prescritas a la isodosis del 80% cubriendo el PTV, y todas las DBE para $\alpha/\beta = 10$ eran de ≥ 105 Gy. El tratamiento de 676 pacientes según estos esquemas no objetivó diferencias en toxicidad entre pacientes con lesiones periféricas vs centrales, ni diferencias en

el control local entre los 3 esquemas de fraccionamiento. En esta línea se ha descrito aceptable tolerancia tras tratamiento de tumores centrales con 70 Gy en 10 fracciones sobre GTV.³¹⁴ El MDACC analizó los resultados tratando con 40-50 Gy en 4 fracciones a días consecutivos. El esquema de 50 Gy (DBE = 112.5 Gy) logró un control local a 2 años del 100% sin toxicidad fatal, mientras que el esquema de 40 Gy en 4 fracciones sólo alcanzó un control local del 57% y por tanto se desestimó este régimen.³¹⁵ Además, un paciente presentó neuropatía severa del plexo braquial. Los resultados actualizados a 2014 de 100 pacientes con tumores centrales tratados en esta institución con el régimen de 50 Gy en 4 fracciones mostraron una mediana de supervivencia de 58 meses y tasas de control local a 2 años del 96%, siendo estos resultados comparables a los de pacientes con lesiones periféricas tratados con este mismo régimen y sin mayor incidencia de toxicidad severa.³¹⁶ A raíz de estos resultados propusieron las tolerancias para órganos críticos cuando se utiliza este régimen. Cuando los límites de dosis no pueden ser cumplidos, recomiendan administrar el tratamiento con otro régimen: 70 Gy en 10 fracciones, aunque hay descritas hemoptisis fatales incluso con este régimen, lo que de nuevo llama a la precaución de no utilizar hipofraccionamientos extremos en pacientes con invasión hilar o mediastínica.³¹⁷

Para identificar el régimen óptimo de SBRT para pacientes inoperables con tumores centrales la RTOG diseñó el ensayo RTOG 0813. El ensayo RTOG 0813

es un estudio fase I/II de escalada de dosis en 5 fracciones iniciando por 10 Gy (x 5 fracciones) y aumentando 0,5 Gy / fracción mientras se confirmara la seguridad, hasta llegar a 60 Gy a 12 Gy / fracción. Los primeros análisis de toxicidad han sido presentados en forma de abstract y describen un 4% de muertes por hemoptisis a una media de 13 meses tras el tratamiento (rango 5,5 – 14 meses) presentados a múltiples niveles de dosis (10,5 Gy, 11,5 Gy y 12 Gy).³¹⁸ Dentro del grupo de pacientes con tumores centrales, publicaciones recientes proponen un subgrupo denominado “*tumores ultracentrales*” de especial riesgo, y avisan que el tratamiento con SBRT de estos tumores y especialmente en pacientes que han recibido recientemente tratamiento con antiVEGF, tiene un riesgo muy alto de hemoptisis por hemorragia pulmonar fatal.^{319,320} Tekatli ha publicado recientemente una alta incidencia de toxicidad su serie de 47 pacientes con tumores ultracentrales (el PTV se introducía en tráquea o bronquio principal) tratados con 12 fracciones de 5 Gy. La incidencia de toxicidad grado ≥ 3 fue del 38% y se produjeron hemorragias fatales en el 15% de los pacientes.³²⁰

El ensayo LungTech (NCT01795521; EORTC-22113-08113) es un estudio prospectivo reclutando pacientes en la actualidad en 6 países europeos, que pretende evaluar los resultados del tratamiento mediante SBRT de tumores centrales en pacientes inoperables cuando se administran 60 Gy en 8 fracciones

(7,5 Gy / fracción) a días alternos. Prevé reclutar 150 pacientes y sus resultados ayudarán a aclarar la seguridad y eficacia de este tratamiento.

El riesgo de neumonitis en pacientes con mala función pulmonar como es el caso frecuente en los pacientes candidatos a SBRT pulmonar, es de especial relevancia. La mayoría de las neumonitis que aparecen tras SBRT son grado 1 o 2 (según escala RTOG) y asintomáticas.^{289,321} La relación dosimétrica de la neumonitis tras SBRT no se conoce bien, a diferencia de lo que ocurre en radioterapia convencional. La reciente presentación en forma de abstract de Tekatli en busca de criterios dosimétricos predictivos de toxicidad, analiza pacientes tratados con múltiples lesiones pulmonares para los que describen un 20% de toxicidad pulmonar grado >1 (fundamentalmente neumonitis) incluyendo un caso de fallecimiento por neumonía. En este análisis, sí que criterios dosimétricos predecían complicaciones: V35 Gy (DEQ2) recibida por el pulmón total – PTV > 6,5% predecía para neumonitis grado >1.³²⁰ También Zhao analiza la toxicidad pulmonar en pacientes de 88 estudios y objetiva que la edad, tamaño tumoral y criterios dosimétricos (V20 y Dosis Media Pulmonar) se asocian con toxicidad pulmonar.³²² En los pacientes incluidos en el RTOG 0236, la incidencia de neumonitis de acuerdo al análisis actualizado fue del 16% y en todos los casos fue de grado 1-3, la mayoría asintomáticas, si bien la incidencia de toxicidad pulmonar moderada o severa (incluyendo otras alteraciones pulmonares) había alcanzado el

17%.^{97,323} Además, no hay que olvidar que es difícil diferenciar en estos pacientes una exacerbación de su enfermedad pulmonar de base de una neumonitis secundaria al tratamiento. El análisis de la función pulmonar en los pacientes incluidos en el ensayo RTOG 0236 no presentó cambios clínicamente significativos ni siquiera en los pacientes con mala función pulmonar de base, y el descenso de la DLCO (capacidad de difusión del monóxido de carbono) no se tradujo en cambios en la saturación de oxígeno. Esto confirma que la mala función pulmonar no debe ser motivo de exclusión de este tratamiento. El efecto del tratamiento en la función pulmonar no parece clínicamente relevante aunque los datos publicados son heterogéneos en cuanto a disminución del FEV1 (volumen espiratorio forzado en 1 segundo) y de la DLCO. Sin embargo, al hablar de neumonitis secundaria a SBRT hay que mencionar la especial atención que hay que tener ante pacientes con fibrosis pulmonar idiopática dado que se ha descrito mayor toxicidad pulmonar severa en ellos.^{319,324} También son especialmente vulnerables a la toxicidad pulmonar los pacientes que recurren tras haber recibido previamente RT convencional y son tratados con SBRT, alcanzando en algunas series incidencia de neumonitis grado 3 del 18,9% e incluso grado 5 el 1,4%. En este contexto, la probabilidad de neumonitis estaba relacionada con el ECOG 2-3, FEV1 \leq 65%, PTV previo (mediastino bilateral) y V20 composite \geq 30%.³²⁵

El tratamiento de tumores periféricos pero cercanos a la pared torácica y al plexo braquial también ofrecen un riesgo de toxicidad severa no despreciable con complicaciones neuropáticas y fracturas costales.³²⁶ Un análisis retrospectivo de 60 pacientes con tumores a <2,5 cm de la pared torácica o que recibían más de 20 Gy en pared objetivó dolor torácico grado 3 en el 28% de estos pacientes y fractura costal en el 8%. El estudio dosimétrico reveló que el volumen de pared torácica recibiendo 30 Gy (V30) era predictor de toxicidad severa quedando limitada la dosis V30 <30 mL.³²⁷ Otros autores han descrito este mismo límite para V30 y además V60 <3 mL.³²⁸ En cuanto al riesgo de plexopatía braquial, destaca una serie de 36 pacientes con tumores tratados con 57 Gy (mediana) en 3 fracciones, en la que el 19,4% sufrió plexopatía braquial.³²⁹ Aquellos en los que el plexo braquial recibió más de 26 Gy tuvieron la mayor incidencia de neuropatía (46%) y esa, 26 Gy, es hoy la máxima dosis tolerable para el plexo braquial.

En conclusión, basados en las descripciones de diversas series, para el tratamiento de tumores centrales fundamentalmente, se recomiendan regímenes de 45-50 Gy en 4 fracciones, 50-60 Gy en 5 fracciones, o 60 Gy en 8 fracciones; alternativamente se pueden utilizar regímenes de o 70 Gy en 10 fracciones. Aún a pesar de la posibilidad de utilizar estos regímenes de 8-10 fracciones, habrá casos en que la SBRT no sea apropiada como puede ser el caso de algunos tumores invadiendo mediastino, bronquio principal, plexo braquial, etc. Las dosis limitantes

para órganos de riesgo con distinto número de fracciones se exponen más adelante.

Dado que la toxicidad severa puede aparecer hasta 1 – 2 años tras el tratamiento, es importante seguir a estos pacientes y tener en cuenta que las toxicidades publicadas en la literatura pueden infraestimar el riesgo, especialmente en tumores centrales donde la toxicidad puede ser fatal.

4.2 SIMULACIÓN Y DELIMITACIÓN DEL VOLUMEN DE TRATAMIENTO

La simulación y la delimitación del volumen de tratamiento son procesos de mucha mayor complejidad que en la radioterapia externa convencional, y de especial relevancia para obtener el éxito del tratamiento.

4.2.1 POSICIONAMIENTO E INMOVILIZACIÓN DEL PACIENTE

Éste es un punto clave para la SBRT torácica: un error geográfico en la administración del tratamiento hará desvanecerse la probabilidad de respuesta del tumor a tratar. El objetivo es reproducir cada día de tratamiento la posición inicial del paciente para reproducir el tratamiento planificado, y que esta posición se mantenga durante el tiempo que dura la administración del tratamiento radioterápico. En RT externa convencional ésto se logra utilizando marcas en piel de referencia que se alinean con los láseres de la habitación, pero la exactitud de

este método es 2.0 – 2.5 mm en un fantoma que cuando se trata de un paciente hay que sumar 1-4 mm de error adicional según la localización a tratar. Este nivel de error es inaceptable para la administración de SBRT donde necesitamos ambos: inmovilización del paciente, y compensar el movimiento inter e intrafracción del tumor. Aún con los métodos más sofisticados de imagen guiada, la inmovilización es útil, tomando varios puntos de referencia, retirando los brazos del potencial campo de tratamiento y colocando el tórax y abdomen en posición cómoda que los inmovilice y haga reproducible la colocación, generalmente con colchón de vacío.

Hay diversos "marcos corporales estereotáxicos" disponibles en el mercado: (Bionix Radiation Therapy, Toledo, OH; CDR system, Calgary, Canada; Body Fix®, of Elekta, Stockholm, Sweden; etc). Con estos dispositivos se utilizan frecuentemente colchones de vacío. Algunos marcos incluyen equipamiento para compresión abdominal y así minimizar el movimiento respiratorio (dumpening).

Una encuesta realizada en 2013 en US muestra gran variabilidad entre las instituciones que administran SBRT tanto en las técnicas de tratamiento como en los sistemas de inmovilización: marco estereotáxico (10%), colchón de vacío (52%), wingboard (3%), marco estereotáxico con colchón de vacío (11%); combinación de varios (14%), o incluso no inmovilización (9%).³³⁰ el 51% de los encuestados utilizaba sistemas de la compresión abdominal, y el 31% gating

respiratorio. Los esquemas de dosis y fraccionamientos e incluso el seguimiento también sufrían importantes variaciones entre los encuestados. Guckenberger recoge datos de 582 pacientes tratados en 13 instituciones (todas ellas menos una académicas) para analizar la práctica clínica con SBRT en Alemania y Austria desde 1998 al 2011 y también muestra importantes diferencias tecnológicas a lo largo de los años pero que éstas no se han traducido en diferencias de resultados desde 2006 en que se alcanzó un plateau en la DBE administrada (>94 Gy).²⁸⁹

Diferentes publicaciones han evaluado la precisión de los diferentes sistemas de inmovilización, destacando la serie del Princess Margaret en la que se revisa la precisión del tratamiento de 133 pacientes mediante CBCT tras cada fracción de tratamiento con SBRT como más adelante describiremos.³³¹ En ésta, 75 pacientes se inmovilizaron con colchón de vacío, 33 con colchón y compresión abdominal, y 25 únicamente con tabla de pulmón. Si bien la precisión del tratamiento era óptima con el margen dado al GTV de 5 mm para crear el PTV con cualquiera de las inmovilizaciones, había diferencias significativas entre los diferentes sistemas de inmovilización a favor de la compresión abdominal. Shah analiza 1333 CBCT tras el tratamiento de 409 pacientes y concluye que el margen necesario según su estudio es de 6 mm si el tratamiento se va a planificar con TC-4D sin compresión diafragmática pues objetiva diferencias significativas, aunque pequeñas, del movimiento intrafracción en función de los métodos de inmovilización empleados

(marco estereotáxico, modelos híbridos, colchón de vacío, body fix, wing-board, o nada).³³² Además, hay evidencia de que pacientes con peor PS, peor función pulmonar, mayor peso y mayor edad tienen mayor desplazamiento del tumor intrafracción.^{332–334}

4.2.2 COMPENSACIÓN POR MOVIMIENTO DEL TUMOR

Tras la correcta inmovilización del paciente se debe proceder a la toma de imágenes TC para la planificación del tratamiento sin perder de vista el movimiento del tumor intrafracción debido a la respiración. Existen varias técnicas que permiten conocer la trayectoria del tumor durante la respiración para cada caso. En concreto, el TC 4D ha demostrado ser de especial utilidad al mostrar la localización del tumor en cada fase respiratoria. Esta información se puede utilizar para la delimitación de volúmenes teniendo en cuenta todo el desplazamiento que realiza tumor durante la respiración, o para sincronizar la administración del tratamiento con la respiración, de manera que únicamente se administre la radiación en una fase de la respiración determinada (gating respiratorio) o durante todas las fases de la respiración ajustando el campo de tratamiento constantemente a la posición del tumor en cada momento (tracking respiratorio).

Si bien en la mayoría de las guías publicadas para la realización de SBRT se hace referencia a la preferencia de utilizar TC-4D y técnicas de sincronización del

movimiento respiratorio con el tratamiento, no queda cerrada la opción de utilizar otras técnicas para valorar el movimiento del tumor con la respiración y tenerlo en cuenta a la hora de planificar y administrar el tratamiento. Así textualmente podemos leer:

- UK Consortium: Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy (SABR): A Resource. Version 4.0, January 2013: “we recommend that ideally 4DCT is used to assess tumor motion but if this is unavailable then other methods must be used such as fluoroscopy or slow CT. Over time all centers should aim to eventually use 4DCT scan for assessing and incorporating tumor motion for planning patients.”³³⁵
- Clinical trial RTOG 0618: “Acceptable maneuvers include reliable abdominal compression, accelerator beam gating with the respiratory cycle, tumor tracking, and active breath-holding techniques. All systems used to account for internal organ motion must be validated and accredited by the Study Committee...”
- Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomized phase III ROSEL study.³³⁶ “Four-dimensional (4D) CT scanning is strongly recommended in order to account for an individualized assessment and incorporation of tumors motion... Within

the ROSEL trial, acquisition of a slow-CT scan or multiple (at least 3) rapid planning scans covering the entire range of tumor motion is also allowed, as 4D- CT scanners are not widely available yet”

Una alternativa en caso de no disponer de TC 4D es realizar cortes de TC torácico para fusión en inspiración forzada, espiración mantenida y en respiración libre, todos ellos en posición de tratamiento y consecutivos. La fusión de estos estudios permite conocer la trayectoria del tumor durante los movimientos respiratorios y delimitar el ITV (Internal Target Volume).

La imagen sobre la que se va a realizar la planificación y dosimetría es la TC primaria. Ésta debe extenderse al menos hasta 5-10 cm superior e inferiormente a la zona a tratar además de incluir la totalidad de los pulmones. En caso de utilizarse haces no coplanares, debe extenderse al menos 15 cm craneal y caudalmente. El espesor de corte no debe ser mayor de 3 mm, prefiriéndose 1-2 mm.

En cuanto a la utilidad de la PET en la planificación del tratamiento radioterápico, la fusión de 18F-FDG PET/TC en posición de tratamiento ha demostrado ser de utilidad en la delimitación del GTV (Gross Tumor Volume) del carcinoma de pulmón localmente avanzado al permitir mayor precisión en la delimitación de la enfermedad que con TC exclusivo.^{337–339} El uso de 18F-FDG PET/TC además ha demostrado menor variabilidad interobservador en la delimitación de este volumen

que con TC exclusivo, especialmente en tumores con atelectasia asociada o en contacto con mediastino o hilio.^{340–342}

La administración del tratamiento puede llevarse a cabo con distintas técnicas para controlar o compensar el movimiento respiratorio. Las principales técnicas son:

- Delimitación de un ITV basado en varios TCs obtenidos en distintas fases respiratorias;
- Compresión abdominal para lograr una respiración superficial forzada;
- Control activo de la respiración (precisa además planificar con TC 4D)
- Gating respiratorio (precisa además planificar con TC 4D)
- Tracking del tumor en tiempo real (precisa además planificar con TC 4D)

A continuación se detallan en qué consisten estas técnicas:

- **Gating respiratorio:** bien durante la respiración libre o bien manteniendo la respiración.^{343–346} El haz de tratamiento está fijo espacialmente, y se activa solo cuando el volumen de tratamiento, el fiducial o cualquier otra señal óptica se encuentra en el área planificado. Para esto, se necesita realizar el CT de simulación y el tratamiento con marcadores externos de la respiración como el sistema de Varian Real-Time Position Management (RPM), o utilizar marcadores fiduciales internos que puedan ser detectados por sistemas de imagen de KV.³⁴⁷
De esta manera, el haz de tratamiento sigue la fase respiratoria pero no la

posición real del target durante el tratamiento, por lo que aún puede haber errores y aún se necesita dejar un margen de seguridad alrededor del GTV.

- **Targeting basado en TC 4D.** Se adquieren 10 o más sets de imágenes CT y se reconstruyen para cada fase del ciclo respiratorio (TC 4D). Basados en este CT4D, se determina el volumen de tratamiento en las posiciones más extremas. Con esto se logra disminuir el margen que hemos de dar al GTV para formar el PTV pues sabemos cuál es el ITV al menos en el ciclo respiratorio explorado.
^{348,349} Este método de TC 4D se puede combinar con el gating respiratorio con lo que el margen a PTV es aún menor. Una desventaja es que el paciente recibe una dosis de radiación no despreciable por la TC 4D.
- **Tracking respiratorio:** el sistema de tracking en tiempo real (seguimiento dinámico de la posición del tumor) ofrece mayor precisión. Hasta la fecha el sistema comercializado Synchrony TM Respiratory Tracking system (Accuray, Sunnyvale, CA) permite realizar este tipo de tratamiento. El acelerador está instalado en un brazo robótico que permite utilizar haces no isocéntricos. Utiliza imágenes radiográficas estereoscópicas que permiten ver elementos óseos o marcadores internos; cuando el sistema detecta una desviación de posición, el robot reajusta inmediatamente la radiación en cada uno de los 6 grados de libertad. Para compensar el tiempo de retraso entre la adquisición de la imagen y el reposicionamiento del acelerador, la posición del tumor se predice por un

modelo de correlación con la imagen captada por el monitor que capta la señal de la cámara en la superficie del paciente y un par de imágenes ortogonales que localizan los marcadores fiduciales introducidos en el interior del paciente. El paciente respira libremente. De esta manera puede compensarse el movimiento traslacional del tumor pero no la rotación o deformación del cuerpo, por lo que en algunos casos seguirá siendo necesario añadir un margen al tumor de hasta 5 mm. Una nueva versión de tracking es la X-sight Lung de Accuray que permite el tracking respiratorio basado en radiografías del tumor sin utilizar marcadores fiduciales. Es sólo posible utilizarlo en ~30% de los pacientes, dependiendo fundamentalmente de la localización y tamaño de la lesión.

- **El tracking respiratorio en LINACs** se halla en proceso de desarrollo.^{350–353}

4.2.3 DELIMITACIÓN DEL VOLUMEN DE TRATAMIENTO Y PROTECCIÓN DE ÓRGANOS SANOS ADYACENTES

Una vez las imágenes obtenidas se han transferido al planificador, se deben delimitar los volúmenes tumorales y los de los órganos sanos adyacentes. La correcta y sistemática delineación de todos éstos es un paso necesario previo a la realización de los planes de tratamiento. La alta conformación de dosis necesaria, conlleva el riesgo de no incluir adecuadamente el tumor si no se establece de forma precisa la delimitación de los volúmenes y los márgenes de seguridad

necesarios. Desde la aparición del informe 50 de la Comisión Internacional de Medidas y Unidades de Radiación, ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), se ha estandarizado el proceso de definición de los volúmenes de tratamiento, así como la nomenclatura empleada para ellos (ICRU, 1993). Posteriormente estas recomendaciones fueron ampliadas en función de la aparición de nuevas técnicas de imagen y de tratamiento (ICRU, 1999; ICRU, 2010).

Los volúmenes de relevancia en SBRT son:

- *Volumen tumor macroscópico, GTV (Gross Tumor Volume)*, es la extensión y localización, visible, palpable y demostrable del tumor, determinado bien mediante exploración física o a través de técnicas radiológicas o de imagen.
- *Volumen blanco clínico, CTV (Clinical Target Volume)*, es un volumen de tejido que contiene al GTV y/o la enfermedad maligna subclínica. El CTV es por tanto un concepto anatómico-clínico y por tanto es el volumen que debe ser tratado para conseguir alcanzar el objetivo de la terapia.
- *ITV (Internal Target Volume)*: Es el CTV con un margen añadido por su movimiento interno. Representa el movimiento del CTV respecto un sistema de coordenadas y debe referenciarse respecto puntos externos e internos del paciente.

- *Volumen blanco de planificación*, PTV (*Planning Target Volume*), es un concepto geométrico para la planificación y evaluación del tratamiento, y por tanto no se corresponde necesariamente con límites de tejidos u órganos. Es el volumen recomendado para dar forma a la distribución de dosis, de modo que nos aseguramos, con una probabilidad clínica aceptable, que el CTV recibirá la dosis prescrita. Así pues, el PTV contiene al CTV más un margen, que incluye las incertidumbres tanto internas como externas. Las incertidumbres externas dependen de varios factores, fundamentalmente la variación del posicionado del paciente y las incertidumbres mecánicas. Por otro lado, las incertidumbres internas dependen del movimiento y variación del tamaño, posición y forma de los órganos y tejidos contenidos en el CTV o adyacentes al mismo. El margen apropiado depende de la técnica empleada, así como de las unidades de tratamiento y localización disponibles.
- *Órgano de riesgo*, OAR (*Organ At Risk*), o estructuras normales críticas, son tejidos que si son irradiados a un determinado nivel de dosis, podrían sufrir una morbilidad significativa, por lo que influyen en la planificación del tratamiento y/o prescripción de la dosis.

A diferencia de lo que ocurre en la radiocirugía intracraneal, en el tratamiento de lesiones pulmonares con SBRT el movimiento es algo inherente que hay que tener

en cuenta a la hora de delimitar los volúmenes de tratamiento e incluso los de los órganos de riesgo.

Una descripción detallada de las recomendaciones para delimitar los volúmenes de tratamiento y de los OAR se puede encontrar en los protocolos RTOG 0236, RTOG 0813, RTOG 0618 y en diferentes publicaciones al respecto.^{354,355}

Para tumores con movimiento importante, la estrategia más conservadora es delimitar el ITV como la suma de la posición del tumor en todas las fases respiratorias. Se puede delimitar de diferentes maneras:

- a. combinando el GTV de todas las fases respiratorias;
- b. combinando el GTV de 2 fases respiratorias extremas;
- c. definiendo el GTV como la maximum intensity projection (MIP) en cada voxel durante un ciclo respiratorio completo en el TC4D, o
- d. utilizando esta última técnica y procediendo a modificar los contornos de acuerdo a la verificación visual en cada fase.

La literatura describe las técnicas b) y c) como más imprecisas por infraestimar la posición del tumor durante todo el ciclo respiratorio.³⁵⁶

En el protocolo instaurado en el HCSC como resultado de este trabajo, el ITV se delimita según el método “a)”, es decir, combinando el GTV de todos los TC

realizados en diferentes fases respiratorias y del de la 18F-FDG PET/TC, como se explicará en Material y Métodos.

4.3 PLANIFICACIÓN Y DOSIMETRÍA

El radiofísico responsable del tratamiento es el encargado de realizar la planificación y dosimetría, que será valorada posteriormente también (y de forma conjunta) por el oncólogo radioterapeuta responsable del tratamiento.

4.3.1 CONSIDERACIONES EN LA PLANIFICACIÓN Y DOSIMETRÍA

En los tratamientos de SBRT la dosimetría encierra gran complejidad ya que requiere la selección de múltiples variables para lograr la distribución de dosis más óptima que cumpla los objetivos: cubrir con la dosis necesaria el tumor, evitar tejidos sanos y que sea técnicamente posible su administración adaptándose a los medios disponibles en la institución en que se esté realizando.

Para lograr altos gradientes de dosis y alta dosis por fracción, la SBRT combina múltiples haces de tratamiento o varios arcos dinámicos modulados. Los algoritmos de cálculo a utilizar debe ser Monte Carlo o de convolución / superposición con cálculo de heterogeneidades dado que los métodos convencionales que parten de la teoría de que el cuerpo del paciente es un medio homogéneo de densidad agua hacen que el cálculo de dosis en el tórax sea muy impreciso, puesto que el aire de

los pulmones hace que la densidad sea significativamente menor que la del agua. Para solucionar esta fuente de inexactitudes se han introducido algoritmos de corrección de la heterogeneidad de tejidos que usan las unidades Hounsfield del CT para determinar la densidad física del tejido y poder calcular la dosis absorbida en medios distintos del agua. Para los tratamientos de SBRT el impacto de esta corrección es pronunciado dado que se administra una alta dosis por fracción. Un análisis retrospectivo de planificaciones remitidas a la RTOG en el seno del ensayo RTOG 0236 mostró que cuando se aplicaba la corrección por heterogeneidad, el PTV que recibía ≥ 60 Gy disminuía de media en un 10,1% (por ej. recibía 54 Gy en lugar de 60 Gy).³⁵⁷ Debido a estos hallazgos generalmente se recomienda la corrección por heterogeneidad en todas las planificaciones de SBRT torácica.

En cuanto a la forma de prescripción, hay que tener en cuenta que estudios retrospectivos han objetivado diferencias en las tasas de control local entre ensayos clínicos que prescribían de diferente manera. Así pues, la dosis debe ser prescrita preferiblemente a una línea de isodosis fuera del target y se debe administrar una DBE > 100 Gy a todo el tumor.

El diseño de los campos de tratamiento debe cumplir el requerimiento doble de cobertura óptima del PTV y de estricta protección de los órganos sanos. Para lograrlo se pueden utilizar diferentes estrategias, destacando:

- Múltiples campos coplanares estáticos

- Múltiples campos no coplanares estáticos.
- Arco-terapia Volumétrica (VMAT)

Entre las dos opciones estáticas, los campos no coplanares ofrecen la ventaja de poder lograr mayor conformación con gradientes de dosis más acusados y administrando menos dosis a piel e incluso en ocasiones menos dosis al pulmón contralateral. Una desventaja a considerar es que mayor porcentaje del pulmón recibe dosis bajas, lo que puede ser una contraindicación para el tratamiento en pacientes con función pulmonar muy comprometida. Otra desventaja es que los haces no coplanares requieren un tiempo de administración del tratamiento mayor por el posicionamiento de mesa y gantry.

El uso de la planificación convencional con conformación 3D colocando bloques en la periferia del PTV también logra mayor homogeneidad de dosis en los volúmenes de tratamiento, pero su principal desventaja es que la dosis que reciben los órganos sanos adyacentes a menudo sobrepasa la dosis establecida como límite, contraindicando por tanto el tratamiento.

El desarrollo de la Radioterapia de Intensidad Modulada, IMRT ha constituido uno de los avances tecnológicos más importantes en los tratamientos radioterápicos. La IMRT proporciona la posibilidad de administrar mayor dosis de radiación al tejido tumoral, protegiendo al mismo tiempo los órganos críticos próximos o envueltos por el tumor. Debido a la complejidad para establecer la fluencia de

radiación emitida es necesario el empleo de sistemas de planificación inversa para obtener la distribución de dosis óptima. El paso de administrar el tratamiento de SBRT con IMRT en lugar de RTC3D cuenta sin embargo con varias limitaciones entre las que destaca que el efecto “interplay” entre el movimiento del tumor y el movimiento del colimador multiláminas puede causar diferencias entre lo administrado y lo calculado. En tratamientos convencionales estas diferencias se disipan dado que se administra el tratamiento en 30-40 fracciones, pero en SBRT el tratamiento se hace en muy pocas fracciones, lo que hace que el error en cada fracción pueda tener altas consecuencias.

Arco-terapia de intensidad modulada (VMAT): La arco-terapia surge en 1995 como alternativa a la tomoterapia,³⁵⁸ aunque hasta 2008 no se desarrolló el algoritmo necesario para su adaptación comercial,³⁵⁹ pasando finalmente a denominarse Arco Terapia Volumétrica de Intensidad Modulada, VMAT (*Volumetric Modulated ArcTherapy*). Una de las principales ventajas de la VMAT frente a la IMRT es la reducción tanto del tiempo de tratamiento como de las unidades de monitor. La reducción de unidades de monitor se traduce en un incremento de la eficiencia de la radiación empleada así como en una teórica reducción en la inducción de segundas neoplasias en pacientes con larga esperanza de vida. Además, la VMAT logra una alta conformación de dosis y la protección de los órganos de riesgo al modular los haces de radiación a la vez que gira el gantry con

el movimiento continuo del colimador multiláminas y la variación de la tasa de dosis. La administración de tratamientos de SBRT con VMAT está extendiendo el uso de la SBRT entre los oncólogos radioterapeutas dado que no requiere equipamiento adicional al usado normalmente en otros tratamientos radioterápicos. Ésta es la técnica utilizada en nuestra institución para el tratamiento con SBRT de lesiones pulmonares.

Las características del haz de fotones, su poder de penetración y su penumbra deben valorarse cuidadosamente. Así pues, dado que los campos en SBRT son pequeños, deben usarse haces estrechos para los cuales, a mayor energía, mayor penumbra debido al transporte de electrones lateral en el medio. En el pulmón, este efecto es más intenso por ser un medio de baja densidad. Por este motivo deben emplearse fotones de 6 MV puesto que se logra con ellos un equilibrio razonable entre penetración y penumbra.

La rápida caída de dosis necesaria en SBRT se puede lograr mediante el uso de conos como en CyberKnife o con el uso de colimadores multiláminas. Puesto que a menor anchura de lámina, mejor resultado dosimétrico especialmente para pequeños volúmenes de tratamiento, los multiláminas de 3 y 5 mm son los más indicados, y dado que los de 3 mm precisan mayor mantenimiento, son los de 5 mm los más utilizados para SBRT

Otros aspectos importantes de la planificación son la resolución de cálculo de dosis, que debe estar en torno a 2 mm para asegurar que el muestreo de puntos de dosis dentro de dichos volúmenes sea el adecuado, y confirmar la validez de la dosimetría para campos pequeños, así como la verificación individual de cada plan de tratamiento en la propia máquina. Si bien estos puntos son de gran importancia para la calidad del tratamiento, no se explican en detalle dado que exceden el propósito de este trabajo.

4.3.2 EVALUACIÓN DE LOS PLANES DE TRATAMIENTO

La evaluación del plan de tratamiento debe valorar el cubrimiento de dosis en el volumen de tratamiento y la dosis que reciben los órganos de riesgo, que debe ser la mínima posible.

4.3.2.1 HERRAMIENTAS BASADAS EN LA DOSIS FÍSICA

La primera aproximación es, al igual que en RT convencional, revisión en los 3 planos (axial, coronal y sagital) de las curvas de isodosis. Posteriormente, dada la gran cantidad de datos dosimétricos a valorar, se debe valorar el plan mediante herramientas basadas en la dosis física:

1. **Histogramas dosis volumen:** Se emplea de manera similar a la RT convencional. Gráficamente muestra la distribución de dosis en un volumen

de interés siendo muy útil para verificar si el recubrimiento de dosis es adecuado y uniforme en los volúmenes de tratamiento, así como la extensión y valores de las zonas sobredosificadas o infradosificadas. Su principal desventaja es la pérdida de información espacial. Se emplea como punto de partida para calcular índices físicos y radiobiológicos y especialmente para facilitar la elección y comparación de diversos planes de tratamiento.

Según recomendaciones internacionales se deben emplear especificaciones dosis-volumen para informar sobre los planes de tratamiento (ICRU, 2010) de modo que la dosis absorbida que cubre una determinada fracción de volumen V , se representa como DV. Así pues, D100%, significa la dosis mínima que cubre el 100 % del volumen de interés (dosis mínima por tanto). En SBRT dado el alto gradiente de dosis es importante evaluar e informar también sobre la dosis que recibe el 99% y 95% del volumen.

Los valores dosis-volumen asociados con los órganos de riesgo también se hallan especificados en la literatura^{256,286,360} (y en los protocolos de la RTOG 0236 y 0813), y deben constar en el protocolo de cada institución a la hora de prescribir un tratamiento.

- 2. Índices de conformación:** El índice de conformación es un valor absoluto resultante de una relación entre el volumen del PTV y el volumen de una determinada isodosis. De esta manera es una medida de lo bien que la

distribución de dosis se ajusta al tamaño y forma del volumen a tratar. En 1993 la “Radiation Therapy Oncology Group” (RTOG) propuso para la evaluación de los planes de tratamiento de radiocirugía un índice de conformación fácil de interpretar.³⁶¹ Un valor igual a 1 se corresponde con la conformación ideal; cuando el índice de conformación es inferior a 1 indica que el volumen objetivo está parcialmente infradosificado; mientras que si es superior a 1 indica que el volumen irradiado a la isodosis de referencia es mayor que el volumen objetivo, y por consiguiente irradia en exceso tejido sano adyacente. De acuerdo a las guías de la RTOG, se considera que una planificación es aceptable cuando el valor del índice de conformación está comprendido entre 1 y 2; si el índice está entre 2 y 2,5 o entre 0,9 y 1, se considera que es una desviación menor; y si es superior a 2,5 o inferior a 0,9 se considera una desviación mayor.

3. **Índice de homogeneidad:** caracteriza la uniformidad de la distribución de dosis en el PTV. Este índice es poco relevante en los tratamientos de SBRT dado que es frecuente encontrar distribuciones de dosis altamente homogéneas dentro del volumen blanco sin que esto se haya asociado con una pérdida de control tumoral o con complicaciones secundarias al tratamiento.

4. **Índices de gradiente:** la disminución de dosis fuera del PTV debe ser lo más pronunciada posible, sobre todo en proximidad de OARs. Para lograr este alto gradiente de dosis (rápida disminución de dosis en la periferia), puede ser útil crear una estructura ficticia, descrita en protocolos de la RTOG, denominada “Wall”. Se trata de un anillo equidistante a 2 cm del PTV en el que la dosis debe decaer (dependiendo del volumen del PTV) alrededor de un 50%. (D2cm).

4.3.2.2 HERRAMIENTAS BASADAS EN ÍNDICES RADIOBIOLÓGICOS

Además de los parámetros físicos que se acaban de exponer, los índices radiobiológicos están cobrando cada vez más relevancia en la práctica clínica. Dado que el objetivo final es la curación con la mínima toxicidad, los parámetros “Tumor Control Probability” (TCP) y “Normal Tissue Complications Probability” (NTCP) son parámetros de especial importancia. Éstos están basados no solo en la dosis absorbida y el volumen, sino también en observaciones clínicas y modelos biológicos. Una debilidad que muestran es que los datos de laboratorio disponibles se refieren a irradiaciones homogéneas, mientras que las irradiaciones clínicas son heterogéneas, sobre todo en los tejidos sanos. En la práctica clínica se están introduciendo gradualmente la valoración de estos índices radiobiológicos (TCP y NTCP) para la optimización y/o evaluación de planes de tratamiento. Sin embargo, debido a las limitaciones que presentan y a la incertidumbre de los parámetros

disponibles, el uso de una planificación totalmente basada en criterios radiobiológicos debe ser tomada con extrema cautela.

4.4 CONTROL DE CALIDAD

4.4.1 COMISIONADO DEL SISTEMA DE SBRT:

Los test para aceptar una máquina de tratamiento para SBRT incluyen la verificación de múltiples parámetros basados en las especificaciones del fabricante incluyendo tanto el componente mecánico como el componente de irradiación del sistema. Además, debe testarse el sistema de imagen utilizado para el posicionamiento y comprobar tanto su precisión mecánica y estabilidad, como las características de la radiación que emite. El proceso de “comisionado” es un proceso más extenso que se focaliza fundamentalmente en las características del haz de radiación: se adquieren múltiples datos que van a introducirse en el planificador:

1. Datos del haz
2. Adquisición de datos
3. TPS Commissioning

Control de calidad:

1. de la precisión de la imagen TC o RM,
2. de las incertidumbres de la fusión,
3. del cálculo de dosis: validación de medidas; programa de medidas de rutina (estabilidad del haz...),
4. de la localización del target, y
5. de la administración del tratamiento.

4.4.2 CONTROL DE CALIDAD PARA TRATAMIENTOS DE SBRT.

El control de calidad, crítico en RT convencional, adquiere una dimensión mucho mayor en SBRT ya que se utilizan dosis de radiación mucho mayores en cada fracción, sobre volúmenes pequeños que podríamos no irradiar correctamente si hay errores en el posicionamiento o en el control del movimiento respiratorio, y que además en ocasiones tienen órganos sanos vitales muy próximos. Son los físicos médicos los principales encargados de asegurar la calidad de los tratamientos de radioterapia. El “AAPM task group” ha publicado sus recomendaciones para el control de calidad de estos procesos²³⁴ e incluso en su suplemento especifica los controles anuales, mensuales y diarios que deben realizarse y las tolerancias permitidas en la verificación de cada aspecto implicado en el tratamiento de la SBRT. Además, cada fabricante da unas recomendaciones de control de la

máquina de tratamiento. En base a todo esto, cada institución debe establecer su propia política de control de calidad.

4.5 ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CON IMAGEN GUIADA (IGRT)

Dado que la mayoría de los tumores pulmonares varían su posición respecto la superficie externa del cuerpo e incluso se mueven durante cada fracción de tratamiento radioterápico, son necesarios sistemas de imagen sofisticados que nos permitan conocer la situación real de la lesión a tratar. Esta verificación geométrica al administrar el tratamiento es esencial dadas las catastróficas consecuencias de un error en este momento. Así pues debe ser posible visualizar la lesión a tratar; a diferencia de la radioterapia convencional, en SBRT el uso de imágenes portales previas a cada tratamiento y su comparación con las imágenes digitales reconstruidas (DRRs) como único medio de verificación es insuficiente.

4.5.1 SISTEMAS DE IMAGEN GUIADA (IGRT)

Algunas técnicas disponibles permiten la visualización de la lesión antes de tratar, mientras que otras permiten la monitorización durante el tratamiento, bien continua o intermitente. Entre las técnicas disponibles se incluyen:

- Imágenes portales de MV en 2D (EPID): la imagen se crea con el haz de megavoltaje con el que se trata el paciente. Si bien la resolución espacial es

limitada su principal ventaja es que ofrece monitorización en tiempo real del área de tratamiento.

- Imágenes de KV (bien duales o múltiples) intrafracción que pueden ser comparadas con las DRRs (imágenes digitales reconstruidas en la posición planificada) y corregir el desplazamiento si fuera preciso. En este caso la calidad de imagen es muy buena pero se somete al paciente a exposición adicional a radiación por lo que la frecuencia de captura de imágenes es limitada.
- Sistemas de TC de diversas formas: Cone Beam de MV o de KV, o el CT on-board de MV como en la unidad de Tomoterapia. Las imágenes de TC se toman justo antes de iniciar el tratamiento ajustando la posición del volumen a tratar superponiéndolo con el TC de planificación. El CT de KV tiene obviamente mejor calidad pero el de MV es menos susceptible a artefactos por metal como los marcadores fiduciales.
- Marcadores fiduciales metálicos: pueden ser de gran utilidad cuando se utilizan algunos de los sistemas de imagen guiada mencionados previamente, y son imprescindibles con algunas unidades de tratamiento del mercado. Se implantan en el área de tratamiento unas semanas antes del inicio del CT de planificación para dar tiempo a que se posicionen establemente. Las imágenes de estos marcadores obtenidas durante el tratamiento se

superponen a las del CT de simulación y se realizan los desplazamientos necesarios del paciente para aplicar el tratamiento en la localización exacta planificada. El principal inconveniente es la relativamente frecuente producción de neumotórax iatrogénico que en pacientes con función pulmonar limitada puede complicar su situación clínica.

- Marcadores fiduciales emisores de radiofrecuencia: se han diseñado diversos marcadores que emiten radiofrecuencia o incluso fotones para poder ser detectado por receptores externos para tener información en tiempo real sin exponer al paciente a una fuente de KV o MV para ello. Una posible desventaja es que en caso de migrar tras realizarse el CT de planificación, no se detectaría y el tratamiento se realizaría en un área errónea.
- Resonancia Magnética abierta de campo pequeño: su ventaja es que el contraste de partes blandas es superior al TC y no utiliza radiaciones ionizantes. La desventaja, que el campo magnético de la RM puede interferir con la trayectoria de los electrones en el LINAC y que ambos sistemas pueden interferir entre ellos. Parece beneficioso en este aspecto la integración con una unidad de Cobalto en lugar de LINAC. Hay casas comerciales trabajando en esta línea.
- Sistemas ópticos con cámaras para conocer la posición de la superficie torácica durante la respiración. Se utilizan varios emisores en la superficie del

paciente y receptores en la habitación conociendo así continuamente la posición de la superficie del paciente. Un monitor es capaz de reposicionar al paciente en caso necesario.

La verificación mediante CBCT previa y posterior a la administración de cada fracción es una de las técnicas más extendidas, y la empleada en este trabajo. El uso de una precisa verificación del tratamiento permite conocer si los márgenes utilizados en una institución para una determinada inmovilización son los adecuados. En caso contrario, cada institución debe adaptar los márgenes utilizados o modificar su sistema de inmovilización o de adquisición de imágenes para la correcta planificación y administración del tratamiento. La evaluación del movimiento intrafracción para determinar los márgenes a utilizar de ITV a PTV y los sistemas de inmovilización más adecuados ha sido presentada en la literatura analizando el desplazamiento del tumor en el CBCT tras cada fracción respecto a la TC de planificación. Destacan en este sentido, como se ha comentado previamente las publicaciones del Princess Margaret Hospital como la de Li, que analiza 2047 CBCTs en 133 pacientes tratados con diferentes métodos de inmovilización en la que objetivan que el ITV permaneció en la posición planificada ± 3 mm en el 16% de los CBCT de posicionamiento, y en el 69% de los CBCT tras tratamiento, concluyendo que el margen requerido de ITV a PTV es de 5 mm.³³¹ Purdie, también de esa institución, avisa que el TC-4D puede aún no valorar

correctamente el movimiento tumoral en algunos pacientes y que la verificación previa a la administración de cada fracción es necesaria.³⁶² Shah analiza 1333 CBCT tras tratamiento de 409 pacientes y concluye que el margen necesario según su estudio es de 6 mm si el tratamiento se va a planificar con TC-4D sin compresión diafragmática pues objetiva diferencias significativas del movimiento intrafracción en función de los métodos de inmovilización empleados.³³²

4.5.2 UNIDADES DE TRATAMIENTO

Los sistemas empleados para SBRT están basados en aceleradores lineales de electrones. Hay varios aceleradores disponibles en el mercado que cumplen los requerimientos necesarios:

- Novalis® (BrainLab&Varian): consiste en un acelerador lineal Varian monoenergético (6 MV) con micromultiláminas y con sistema de imagen guiada Brainlab ExacTrac basado en dos tubos de Rx y dos pantallas de silicio amorfo que realizan radiografías estereoscópicas, capaces de visualizar estructuras óseas o marcadores radio-opacos en el interior del paciente. Las rotaciones de la mesa robótica con 6 grados de movimiento permiten la corrección de desplazamientos 6-D y la realización de tratamientos no coplanares. Todo ello asociado a un software altamente desarrollado lo

convierte en un acelerador altamente cualificado para tratamientos de radiocirugía y SBRT.

- Synergy® (Elekta), Trilogy® (Varian), Artist® y Oncor® (Siemens), TrueBeam® (Varian), Versa® (Elekta), entre otros. Son aceleradores Lineales multienergéticos, con sistemas de IGRT basados en imágenes de ConeBeam de megavoltaje (MV) o kilovoltaje (KV), dotados de colimadores multiláminas, con posibilidad en algunos casos de radioterapia volumétrica (Rapid Arc, VMAT). Las rotaciones de mesa permiten la realización de tratamientos no coplanares y en ocasiones corrección de desplazamientos 6-D.
- El sistema de Tomoterapia® (TomoTherapy System, Accuray Inc, Sunnyvale, CA) consiste en un acelerador instalado en el anillo del gantry de un CT, que administra IMRT helicoidal mediante miles de pequeños campos. El movimiento de la mesa de tratamiento es continuo durante la administración. Realiza por tanto tratamientos helicoidales en un mismo plano. El sistema tiene imagen guiada on-line con CT de megavoltaje; el haz de tratamiento y del megavoltaje de la IGRT comparten la misma salida.
- Cyber Knife® (Accuray, Sunnyvale, CA, EEUU): consiste en un acelerador Lineal ligero monoenergético (6MV) acoplado a un brazo robótico con gran libertad de movimientos. El sistema emplea cientos de haces de radiación estrechamente colimados, con colimadores cónicos entre 0,5 cm y 6 cm de

diámetro, optimizados a través de planificación inversa, logrando alta conformación y gradiente de dosis, e incorpora en versiones más avanzadas colimadores dinámicos. Una de las mayores ventajas del sistema consiste en la corrección en tiempo real de los movimientos intrafracción del paciente permaneciendo el paciente y la mesa inmóviles, con precisión de 1mm. Como IGRT utiliza imágenes radiográficas estereoscópicas que permiten ver elementos óseos o marcadores internos, cuando el sistema detecta una desviación de posición, el robot reajusta inmediatamente la radiación en cada uno de los 6 grados de libertad.

VI. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

1 OBJETIVO PRINCIPAL

Implementar de novo la Radioterapia Estereotáxica Extracraneal (SBRT) torácica en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid (HCSC), hospital terciario, para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadios iniciales médicamente inoperables, de alto riesgo quirúrgico, o que rechacen cirugía, y para pacientes con nódulos pulmonares de difícil diagnóstico histológico con alta probabilidad de malignidad, en ausencia de tumor activo extra-torácico.

Se describen los procedimientos realizados para poner en marcha dicha técnica en el HCSC a pesar de no disponer para la planificación y administración del tratamiento de TC-4D, ni de técnicas de sincronización del tratamiento de SBRT con el movimiento respiratorio. Se pretende demostrar que la técnica de SBRT torácica puede ponerse en marcha con la máxima seguridad en hospitales que no disponen de esta tecnología, lo que le otorga una mayor universalidad en sus aplicaciones clínicas.

2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Para evaluar la técnica instaurada, su tolerancia en términos de toxicidad e impacto en la calidad de vida de los pacientes tratados, y los cambios en la 18F-FDG PET/TC tras tratamiento, se han marcado los siguientes objetivos secundarios:

1. Analizar la precisión en el control del movimiento tumoral intrafracción.
2. Evaluar la toxicidad aguda y subaguda secundaria al tratamiento.
3. Analizar el impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes.
4. Identificar cambios en el tamaño, SUVmax y VMT en la 18F-FDG PET/TC realizada en las primeras 24-96 horas y a las 8-10 semanas tras completar el tratamiento con SBRT, respecto a los valores objetivados en la 18F-FDG PET/TC de planificación.

3 HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS OBJETIVO PRINCIPAL

Objetivo principal: IMPLEMENTAR LA SBRT TORÁCICA EN EL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID

HIPÓTESIS (H1): La elaboración de protocolos adaptados a las características del HCSC permitirá la implementación de la SBRT torácica.

Corolario: A través de la elaboración de protocolos adaptados al HCSC, la SBRT se puede implementar con la seguridad y eficacia que requiere esta técnica, aún

sin disponer de TC-4D ni de tecnología para sincronización del tratamiento con el ciclo respiratorio.

H0: Los protocolos elaborados no permiten la administración de SBRT torácica en el HCSC.

3.2 HIPÓTESIS OBJETIVOS SECUNDARIOS

Objetivo 1: ANALIZAR LA PRECISIÓN EN EL CONTROL DEL MOVIMIENTO TUMORAL INTRAFRACCIÓN.

HIPÓTESIS (H1): el GTV permanece incluido dentro del PTV al finalizar cada sesión de tratamiento.

Corolario: el protocolo establecido para el posicionamiento, adquisición de imágenes, delimitación de volúmenes de tratamiento y puesta en tratamiento con verificación mediante CBCT es adecuado, y permite conocer con fiabilidad la localización del blanco durante la administración del tratamiento, logrando así administrarlo con precisión.

H0: el GTV al finalizar la sesión de tratamiento no queda incluido dentro del PTV.

Objetivo 2. EVALUAR LA TOXICIDAD AGUDA Y SUBAGUDA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO.

HIPÓTESIS H1: la incidencia de toxicidad aguda y subaguda grado ≥ 3 es baja (<15%).

Corolario: la SBRT torácica en nuestro centro es un tratamiento bien tolerando, con baja toxicidad aguda y subaguda.

HIPÓTESIS H0: la incidencia de toxicidad aguda y subaguda grado ≥ 3 es alta (>15%).

Objetivo 3: ANALIZAR EL IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES

HIPÓTESIS H1: la puntuación de la escala de calidad de vida global de los pacientes no disminuye, si bien sí se aprecian alteraciones en las dimensiones específicas (física, funcional, emocional, cognitiva y social) y empeoramiento en síntomas específicos de los pacientes con cáncer de pulmón (disnea, tos, dolor torácico) respecto valores basales previos al tratamiento.

Corolario 1: la calidad de vida global para pacientes con cáncer de pulmón no se verá afectada por el tratamiento con SBRT torácica.

Corolario 2: las dimensiones específicas de la calidad de vida (física, funcional, emocional, cognitiva y social) se verán afectadas por el tratamiento.

Corolario 3: los síntomas específicos de pacientes con cáncer de pulmón (disnea, tos, dolor torácico) empeorarán tras el tratamiento.

HIPOTESIS H0: La puntuación de la escala de calidad de vida global de los pacientes sí se deteriora.

Objetivo 4: IDENTIFICAR CAMBIOS EN EL TAMAÑO, SUV_{max} Y VMT EN LA 18F-FDG PET/TC REALIZADA EN LAS PRIMERAS 24-96 HORAS Y A LAS 8-10 SEMANAS TRAS COMPLETAR EL TRATAMIENTO CON SBRT, RESPECTO A LOS VALORES OBJETIVADOS EN LA 18F-FDG PET/TC DE PLANIFICACIÓN.

HIPÓTESIS H1: existen cambios morfo-funcionales objetivables en la 18F-FDG PET/TC a las pocas horas (precoz) y a las 8-10 semanas de completar el tratamiento con SBRT, respecto a la 18F-FDG PET/TC de planificación.

Corolario 1: en la 18F-FDG PET/TC precoz ya pueden objetivarse cambios morfo-funcionales.

Corolario 2: la 18F-FDG PET/TC realizada a las 8-10 semanas tras completar el tratamiento permite valorar cambios morfo-funcionales de los nódulos tratados, frente a los valores en la 18F-FDG PET/TC de planificación.

HIPÓTESIS H0: no se aprecian cambios metabólicos, o éstos no pueden ser evaluados, en la 18F-FDG PET/TC realizada en las primeras 24-96 horas ni a las 8-10 semanas tras tratamiento.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se describen a continuación los protocolos elaborados para la puesta en marcha de SBRT torácica en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC). Estos protocolos se han creado para cada fase del tratamiento, y se han adaptado específicamente a la dotación tecnológica y personal del servicio de Oncología Radioterápica del HCSC.

Para valorar la adecuación de estos protocolos, se ha realizado un estudio prospectivo no aleatorizado, en el que se han analizado la totalidad de pacientes tratados de forma consecutiva mediante SBRT torácica (pulmonar) en el servicio de Oncología Radioterápica del HCSC de Madrid. El análisis comprende pacientes tratados entre Mayo de 2015 y Agosto de 2016, con un seguimiento medio de $6,39 \pm 3.79$ meses. Los resultados obtenidos tienen un carácter preliminar, dado el corto tiempo de seguimiento y el limitado número de pacientes incluido. Tanto el estudio del impacto en la calidad de vida de los pacientes, como el seguimiento mediante ^{18}F -FDG PET/TC han sido aprobados por los pertinentes comités éticos del HCSC (Comité de Ética para la Asistencia Sanitaria (CEAS) (Código interno 16.008-CEAS) y Comité de Ética para la Investigación Clínica (CEIC) (código interno C.P. - C.I. 16/387-E), respectivamente.

Los protocolos y documentos elaborados, adaptados al HCSC, se enumeran a continuación y están expuestos como anexos:

- Protocolo clínico: *"SBRT para tratamiento del cáncer de pulmón en estadios iniciales"* ([Anexo 1](#))

- Documento de *“Requerimientos especiales para la puesta en marcha de la SBRT”* ([Anexo 2](#))
- *“Consentimiento Informado para RT torácica”*, adaptado a tratamientos de SBRT y al modelo vigente en el HCSC. ([Anexo 3](#))
- *“Protocolo de inmovilización y adquisición de imágenes para SBRT torácica”* (CT de planificación) ([Anexo 5](#))
- *“Protocolo de inmovilización y adquisición de imágenes 18F-FDG PET/TC en Medicina Nuclear para SBRT torácica”* ([Anexo 6](#))
- Documento *“ficha de prescripción y tratamiento para SBRT torácica”*. ([Anexo 7](#))
- *“Protocolo de delimitación de los órganos de riesgo”* ([Anexo 8](#)).

El HCSC es un hospital terciario universitario ubicado en Madrid, con un área de población asignada en 2015 de 365.000 habitantes de acuerdo a la memoria del HCSC publicada en la web:

http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142473958302&language=es&pagename=HospitalClinicoSanCarlos%2FPage%2FHCLN_contenidoFinal

A esta cifra se suman aquellos pacientes que solicitan atención en nuestro centro (mediante "Área Única"), y aquellos cuyo centro de referencia es el HCSC para determinadas especialidades como es el caso de cirugía torácica (área de Móstoles y Alcorcón). Así pues, en este hospital se intervienen aproximadamente 100 pacientes al año con cáncer de pulmón con intención curativa. El número estimado de pacientes con CNMP en estadio inicial que no se interviene por alto riesgo quirúrgico o inoperabilidad, o bien por rechazar el tratamiento quirúrgico, y que por tanto se podría beneficiar de SBRT torácica es de alrededor de 100 pacientes al año.

En cuanto al servicio de Oncología Radioterápica del HCSC, éste tiene una dotación personal de 8 facultativos especialistas en (1 Jefe de Servicio y 7 médicos adjuntos), 5 enfermeras, 11 técnicos especialistas en radioterapia, y 3 auxiliares de clínica. El servicio de Física Médica del HCSC trabaja en estrecha colaboración con el servicio de Oncología Radioterápica.

La dotación tecnológica disponible en el HCSC para la realización de tratamientos de SBRT es principalmente:

- Servicio de Oncología Radioterápica y Física Médica:
 - Acelerador lineal Varian Clinac iX (Clinac® iX System Linear Accelerator) con multiláminas de 0,5 cm e imagen guiada (IGRT) mediante Cone Beam

CT (CBCT) (On-Board Imager, Varian Medical Systems). Permite tratamientos de Arcoterapia Volumétrica (VMAT). La recepción de este acelerador fue en diciembre de 2013. (Figura 16)

- Planificador Pinnacle3 (Philips Healthcare) v9.8 actualizada a v9.10 en el transcurso de este proyecto.
- Simulador AcQSim CT (Philips Medical Systems) para la adquisición de imágenes para la planificación y valoración del movimiento respiratorio (año 2003) (Figura 17).
- Para asegurar el control de calidad en estos tratamientos se dotó al servicio de Física médica con diversos equipos entre los que cabe destacar el ArcCheck, (Sun Nuclear Corporation, Figura 19) con un dispositivo y software asociado que permite verificar los tratamientos planificados con VMAT.
- Historia clínica electrónica para cada paciente en la intranet del HCSC así como historia clínica en papel según práctica habitual en el HCSC.
- Historia clínica electrónica en la red ARIA, de funcionamiento únicamente interno en los servicios de Oncología Radioterápica y Física Médica. La historia electrónica debe recoger la información clínica y dosimétrica para cada paciente.

- Sistema PACS del HCSC para almacenamiento, transferencia y visualización de pruebas radiológicas realizadas, en formato DICOM.
 - Discos duros externos para el almacenamiento de las planificaciones en formato comprimido (.tar)
 - Dispositivos para el posicionamiento del paciente y limitación del movimiento respiratorio: colchón de vacío, tabla de pulmón, "wing board, arco abdominal con plato de compresión abdominal ProLock de "CIVCO® Medical Solutions; Kalona. IA. US", reposarrodillas, láminas termoplásticas para inmovilización, etc. (Figura 18).
- Servicio de Medicina Nuclear:
 - Equipo 18F-FDG PET/TC (Biograph; Siemens, Erlangen, Germany) multicorte con una resolución espacial teórica de 3-4 mm y acondicionado para la planificación de tratamientos radioterápicos al disponer de un sistema de láseres que reproducen los desplazamientos de la mesa de tratamiento y de una mesa de fibra de carbono con sistema de indexación (Figura 20).

- Estación de trabajo para evaluación de los estudios 18F-FDG PET/TC (Syngo™ software system; Siemens Medical Imaging, Forchheim, Bavaria, Germany).
- Los estudios de 18F-FDG PET/TC se evaluaron por un radiólogo y por un médico nuclear en la estación de trabajo y se enviaron en formato DICOM al planificador como posteriormente se detallará.

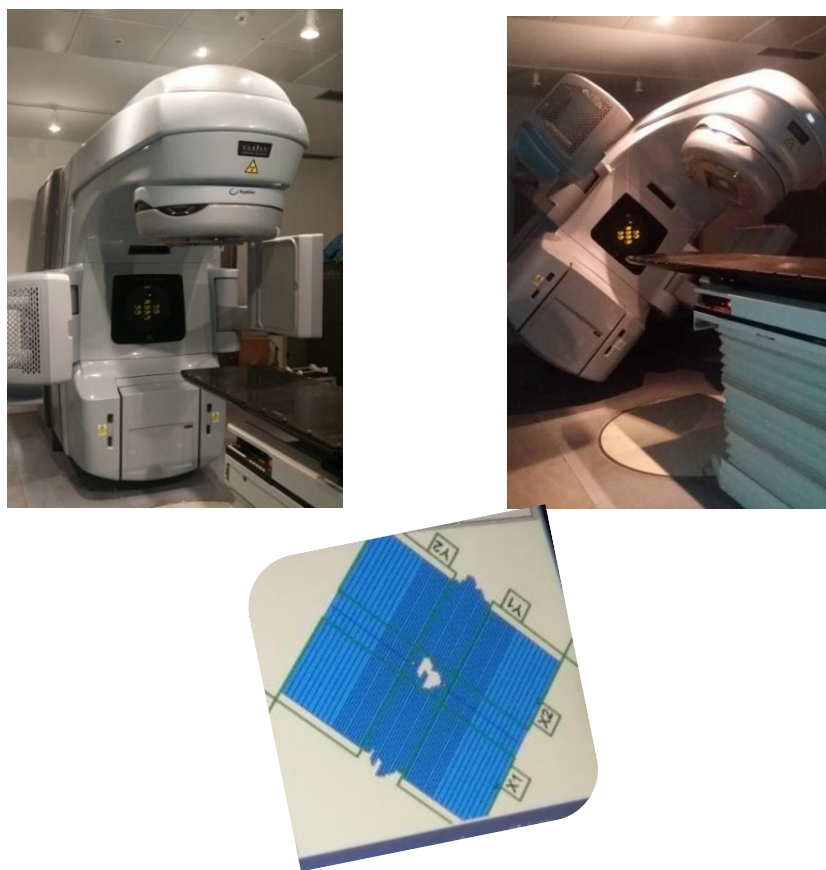


Figura 16: Acelerador lineal Varian Clinac iX con multiláminas de 0.5 cm e Imagen Guiada (IGRT) mediante Cone Beam CT (CBCT) (On-Board Imager, Varian Medical Systems).



Figura 17: TC simulador "AcQSim CT", Philips Medical Systems



Figura 18: dispositivos para limitación del movimiento respiratorio. Civco

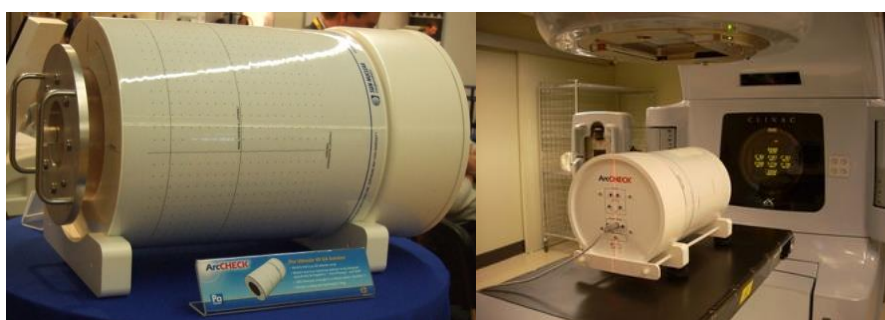


Figura 19: ArcCHECK, Sun Nuclear Corporation. Imagen tomada de <http://medicalphysicsweb.org/> y de <https://www.researchgate.net>



Figura 20: equipo 18F-FDG PET/TC (Biograph; Siemens, Erlangen, Germany)

Tras la recepción y comisionado del acelerador lineal Varian Clinac iX por parte de Física Médica, el HCSC ya disponía de las condiciones técnicas necesarias para la puesta en marcha de tratamientos complejos de RT externa, entre los que se halla la SBRT torácica.

En diciembre de 2014 se redactó en el servicio de Oncología Radioterápica un protocolo clínico para tratamiento con SBRT del cáncer de pulmón en estadio precoz ([anexo1](#)), consensuado con el resto de especialidades implicadas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón en el HCSC, y Física Médica realizó al tiempo un documento de requerimientos especiales para la puesta en marcha de la SBRT torácica resaltando la necesidad de realizar un estricto control de calidad y un verídico control del movimiento respiratorio para poder administrar

con éxito tratamientos de SBRT ([anexo2](#)). La realización de estos documentos marca el inicio de esta etapa de puesta en marcha de la SBRT en el HCSC de Madrid.

Para la realización del *protocolo clínico* mencionado previamente ([anexo 1](#)) se revisó cuidadosamente la literatura incluyendo no sólo las guías para la implementación que han publicado los principales grupos de tratamiento radioterápico del cáncer de pulmón, sino también múltiples publicaciones relevantes cuya descripción de la técnica y metodología fueron de gran ayuda. Entre las guías revisadas para la realización de nuestros protocolos destacan la del grupo español de SBRT de pulmón de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), así como la del American College of Chest Physicians (ACCP) del 2013,¹⁰⁰ la guía canadiense,³⁶³ el “report of AAPM Task Group 101”²³⁴, las guías de UK y NICE,^{335,364,365} la guía alemana,³⁶⁶ la guía facilitada por ASTRO,^{233,367} la publicada por Timmerman,³⁶⁸ y la publicada por Kirkbride en 2011.³⁶⁴ No obstante, la continua comunicación con otros especialistas que realizan tratamientos mediante SBRT torácica tanto en centros españoles como en otros países, fue de incalculable valor para la resolución de dudas y la aplicación de detalles prácticos tanto técnicos como organizativos. Dado que la SBRT es un tratamiento en continua evolución que va de la mano de los avances tecnológicos, fue preciso adaptar las recomendaciones y metodología general a las

características particulares del servicio de Oncología Radioterápica del HCSC (tecnológicas, de personal y de organización interna y con otros servicios).

El *protocolo clínico* mencionado previamente ([anexo 1](#)) y los protocolos complementarios ([anexos 1-7](#)) exponen, tras una breve introducción, los criterios de inclusión y exclusión de pacientes; las evaluaciones clínicas, radiológicas y anatomopatológicas previas necesarias; el procedimiento de la técnica en cuanto a adquisición de imágenes y al control del movimiento respiratorio; estandariza la delimitación de volúmenes de tratamiento y de los órganos de riesgo; y establece los criterios dosimétricos de calidad de un tratamiento con SBRT. Detalla además la evaluación que debe realizarse de la calidad de vida pre, durante y postratamiento, así como el seguimiento clínico y radiológico recomendado postratamiento.

A continuación se detallan los procedimientos realizados de acuerdo a estos protocolos en los primeros 18 pacientes consecutivos (20 tratamientos; 22 nódulos) tratados mediante SBRT torácica en el HCSC:

1 SELECCIÓN DE PACIENTES Y EVALUACIONES PRETRATAMIENTO

Los pacientes candidatos a SBRT torácica fueron valorados previamente por Neumología y Cirugía Torácica del HCSC y presentados en el "Comité de

Patología Torácica" de este centro compuesto por radiólogos, médicos nucleares, neumólogos, anatomopatólogos, oncólogos médicos, cirujanos torácicos y oncólogos radioterapeutas, entre otros. Tras valoración conjunta en dicho comité, se descartó tratamiento quirúrgico y se decidió valorar tratamiento con SBRT.

Una vez remitidos al servicio de Oncología Radioterápica del HCSC, se valoró que cumplieran los criterios de inclusión consensuados, y ninguno de exclusión. Los criterios de inclusión y exclusión a considerar fueron los siguientes:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

PACIENTES CON CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN, ESTADIOS INICIALES cT1-2 cN0 (T < 5 CM SALVO EXCEPCIONES). Además:

- Pacientes considerados médicamente inoperables o de alto riesgo quirúrgico en la valoración por cirugía torácica de este hospital, o que rechazan cirugía.
- Pacientes con confirmación histológica (biopsia o citología) de carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o CPNCP sin especificar. Excepcionalmente se acepta tratamiento sin confirmación histológica si existe alta sospecha radiológica de malignidad por TC y/o PET-TC en pacientes con malas pruebas funcionales respiratorias y alto riesgo de neumotórax por la PAAF pulmonar.
- Se acepta el tratamiento de uno o múltiples tumores pulmonares sincrónicos en ausencia de enfermedad extratorácica activa y siempre que sea posible el tratamiento con intención radical de todos los tumores pulmonares (bien con cirugía o con SBRT).
- En el caso de ganglios mediastínicos >1 cm en TC o con incremento de la actividad metabólica en PET, se permitirá su inclusión si el estudio citológico o histológico ganglionar es negativo para malignidad.
- Pacientes mayores de edad
- Pacientes con ECOG 0-2
- En el caso de mujeres en edad fértil, con test de embarazo negativo previo la administración de tratamiento radioterápico.

Figura 21: criterios de inclusión

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Existencia de metástasis ganglionares o a distancia, o de otro tumor sincrónico extrapulmonar no tratado, distinto de carcinoma cutáneo no melanoma o carcinoma in situ.
- Existencia de otro tumor pulmonar no susceptible de tratamiento radical (cirugía o SBRT).
- RT torácica previa.
- Intención de administrar otro tratamiento antineoplásico concomitante (quimioterapia, terapia biológica, cirugía, etc).
- Pacientes con infección activa sistémica, pulmonar o pericárdica.
- Mujeres embarazadas o lactantes.
- Pacientes que rechazan dar su consentimiento para el tratamiento ya sea por preferencia personal, ideología, causa emocional o psicológica, enfermedad mental o incapacidad para dar su consentimiento.
- Deterioro neurológico o cognitivo que no permita el correcto posicionamiento del paciente durante la simulación o el tratamiento radioterápico.
- Deterioro neurológico o cognitivo que no permita la evaluación adecuada de la toxicidad o de la calidad de vida.

SITUACIONES PARTICULARES A INDIVIDUALIZAR:

- “*RT torácica previa*”: se evaluará individualmente el beneficio frente a los potenciales riesgos del tratamiento en función del campo de tratamiento previo, el campo de tratamiento necesario para el proceso actual y las características del paciente.
- “Intención de administrar otro tratamiento antineoplásico concomitante (quimioterapia, terapia biológica, cirugía, etc)” si bien se considera criterio de exclusión, éste se evaluará individualmente para cada paciente y tratamiento en particular, según la evidencia científica que se demuestre llegado el momento.

Figura 22: criterios de exclusión y situaciones particulares

1.1 EVALUACIONES PRETRATAMIENTO:

Por protocolo, todos los pacientes precisaron la realización de las siguientes evaluaciones previas:

- *Historia clínica y exploración física completa:* constaban los antecedentes personales del paciente y sus comorbilidades, los antecedentes familiares, el tratamiento médico que seguía, su vida basal, el estado neurocognitivo y el apoyo psicosocial con que contaba el paciente. La anamnesis por órganos y aparatos hacía especial referencia a síntomas respiratorios y generales como la pérdida de peso, dada su importancia como valor pronóstico. La exploración física incluía reflejar si presentaba incapacidad para el posicionamiento prolongado por ejemplo por dolor en hombros. En caso de hábito tabáquico activo, se les dieron las recomendaciones oportunas para su cese.
- *Analítica completa* (hemograma y bioquímica general).
- *18F-FDG PET/TC* con 18-FDG para confirmar el estadio ganglionar y estudio de extensión.
- *Fibrobroncoscopia.*
- *Confirmación histológica:* cuando fue posible se tuvo confirmación histológica (biopsia o citología) de carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o CPNCP sin especificar. Excepcionalmente y de acuerdo

al protocolo establecido, se aceptó el tratamiento sin confirmación histológica cuando existía alta sospecha radiológica de malignidad (>85%) por TC y 18F-FDG PET/TC en pacientes con malas pruebas funcionales respiratorias y alto riesgo de neumotórax por la PAAF pulmonar. Además se requirió el acuerdo entre los médicos asistentes a la sesión interdisciplinar. La valoración de la probabilidad de malignidad de un NPS en el caso de no tener diagnóstico histológico se realizó con la calculadora on-line facilitada por el "University of Nebraska Medical Center" que se puede consultar en [chestxray.com](http://www.chestxray.com):

<http://www.chestx-ray.com/index.php/calculators/spn-calculator>

Esta calculadora realiza un análisis bayesiano que tiene en cuenta criterios clínicos, radiológicos y funcionales en PET (Figura 23). La probabilidad resultante fue recogida en la HC y en la base de datos. Además todos los pacientes que recibieron tratamiento sin confirmación histológica dieron su consentimiento a tratarse tras realizarse especial hincapié en la falta de diagnóstico histológico.

- *Pruebas funcionales respiratorias (espirometría, test de difusión)* aunque éstas no son limitantes para la realización de SBRT, se realizaron para monitorizar posible toxicidad pulmonar.

The main objective of Bayesian analysis is to use all of the clinical and radiographic characteristics to derive a quantitative estimate of the probability that a solitary pulmonary nodule (SPN) is malignant.

Prior Probability of Malignancy		Likelihood Ratios	
<p>The prior odds of malignancy can be subjectively estimated or based on the prevalence of malignancy in your patient population with solitary pulmonary nodules. The latter will vary by geographic location (due to histoplasmosis) or vary by referral pattern (tertiary care hospital vs clinic).</p> <p>Enter a number from 1-100% <input type="text" value="50"/></p>		<p>AGE</p> <p>20-29yrs 0.05 50-59yrs 1.90</p> <p>30-39yrs 0.24 60-69yrs 2.64</p> <p>40-49yrs 0.94</p> <p>SMOKING (Pk-Yrs)</p> <p>Nonsmoker 0.05 30-39 0.94</p> <p><30 Pk-Yrs 0.24 >40 1.90</p> <p>HEMOPTYSIS</p> <p>Absent 1.0 Present 5.08</p> <p>HX PREV MALIG</p> <p>No Prev Malig 1.0 Prev Malig 4.95</p> <p>SIZE</p> <p>0-1cm 0.52 2.1-3.0cm 3.67</p> <p>1.1-2.0cm 0.74 >3.0cm 5.23</p> <p>LOCATION</p> <p>Upper/Middle 1.22 Lower 0.66</p> <p>EDGE</p> <p>Lobulated 0.74 Spiculated 5.54</p> <p>GROWTH RATE</p> <p>Not Known 1 Malignant 3.4</p> <p>Benign 0.1</p> <p>CAVITY WALL THICKNESS</p> <p>Not Cavitated 1 5-15mm 0.72</p> <p><4mm 0.07 >16mm 38</p> <p>CALCIFICATION</p> <p>None 2.2 Benign Pattern 0.01</p> <p>CONTRAST ENHANCEMENT</p> <p>SUR <2.5 0.04 SUR >2.5 2.32</p> <p>PET</p> <p><15 HU 0.04 >15 HU 2.32</p>	
<p>Clinical Characteristics</p> <p>Age <input type="text" value="20-29"/> Hemoptysis <input type="text" value="Absent"/></p> <p>Smoking (Pk-Yrs) <input type="text" value="Not Known"/> Hx Prev Malig <input type="text" value="Absent"/></p>			
<p>Radiographic Characteristics</p> <p>Size (cm) <input type="text" value="0-1 cm"/> Growth Rate <input type="text" value="Not Known"/></p> <p>Location <input type="text" value="Upper/Middle"/> Cavity Wall Thickness <input type="text" value="Not Cavitated"/></p> <p>Edge <input type="text" value="Smooth"/> Calcification <input type="text" value="None"/></p>			
<p>Additional Characteristics</p> <p>Contrast Enhancement <input type="text" value="Not Performed"/> PET <input type="text" value="Not Performed"/></p>			
<p>Calculate Probability of Malignancy</p> <p>The Probability of Malignancy Is: <input type="text"/></p>			
<p>References</p>			

Figura 23: tomada de <http://www.chestx-ray.com/index.php/calculators/spn-calculator> facilitado por el "University of Nebraska Medical Center"

- *Obtención de consentimiento informado firmado (anexo 3):* se obtuvo en todos los pacientes tras explicarles adecuadamente el diagnóstico, intención del tratamiento radioterápico, proceso del mismo, posibles efectos adversos derivados del tratamiento y beneficio esperado del mismo así como las posibles alternativas. Además, se le explicó la intención de estudiar el impacto

en su calidad de vida mediante cuestionarios internacionalmente validados solicitándoles su consentimiento verbal para dicha evaluación.

- *Cuestionarios de QOL: EORTC-C30 y su módulo específico para cáncer de pulmón QLQ-LC13. (anexo 4)* Se completaron ambos al menos previamente al inicio del tratamiento, en las revisiones de la semana 6-8 y 12, y posteriormente cada 3 meses hasta finalizar 1 año de seguimiento. La utilización de estos cuestionarios en nuestro centro con fines académicos ha sido aprobada por la propia EORTC y su análisis para conocer el impacto del tratamiento con SBRT ha sido aprobado por el Comité de Ética para la Asistencia Sanitaria (CEAS) del HCSC (Código interno 16.008-CEAS).

2 PROTOCOLO DE INMOVILIZACIÓN Y ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

De acuerdo a los medios tecnológicos y personales con los que cuentan los servicios de Oncología Radioterápica, Física Médica, Medicina Nuclear y Radiología del HCSC, y en estrecha colaboración entre éstos, se protocolizó el proceso de inmovilización y adquisición de imágenes tanto de TC en el servicio de Oncología Radioterápica, como de 18F-FDG PET/TC en el servicio de Medicina Nuclear. Estos protocolos se exponen en los (anexos 5 y 6).

Para lograr la precisión en la inmovilización y adquisición de imágenes requerida en los tratamientos mediante SBRT, se formó progresivamente a los técnicos de nuestro servicio tanto para la realización cuidadosa de este procedimiento en la TC y 18F-FDG PET/TC, como para reproducirlo en la puesta en tratamiento con la máxima precisión.

Para facilitar esta tarea y reducir errores en la reproducibilidad del posicionamiento, se creó además una “ficha de tratamiento radioterápico” específica para tratamientos de SBRT torácica ([anexo 7](#)) que ha sufrido diversas modificaciones y actualizaciones en busca de mayor utilidad y de minimizar posibles errores. En esta ficha se anotaron todos los parámetros de indexación y valores de colocación de dispositivos de inmovilización, parámetros de la adquisición de imágenes y centrajes utilizados, y se incluyeron fotos de los principales puntos de interés (colocación de manos, posicionamiento del arco abdominal, etc). La colaboración de los técnicos del servicio de Oncología Radioterápica para la elaboración de esta ficha y sus modificaciones fue de extrema utilidad.

A continuación se detalla el proceso de inmovilización y adquisición de imágenes, realizado en los pacientes tratados de acuerdo a estos protocolos:

2.1 EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA (TC)



Figura 24: posicionamiento del paciente para la realización de la TC de planificación.

2.1.1 POSICIONAMIENTO E INMOVILIZACIÓN DE LOS PACIENTES

Los pacientes se colocaron en posición cómoda y estable que permitiera la reproducibilidad en cada tratamiento y que asegurara que el GTV no se iba a desviar más del límite del PTV en cada posicionamiento (la probabilidad de que ésto ocurra debía ser menor del 5% de acuerdo a las recomendaciones de la RTOG en su protocolo RTOG 0618).

Se aceptaba la utilización de diferentes dispositivos de inmovilización, siendo de preferencia wing board® y sobre él, el colchón de vacío que rodeara al paciente

por 3 lados y con el reposacabezas B o C por debajo del colchón de vacío (siendo el 3^{er} "lado" la almohada). Los brazos de los pacientes se situaron agarrando los asideros del wing board® o si no estaba cómodo el paciente, agarrando el colchón de vacío o incluso sobre calota, lo que más cómodo y reproducible resultara, y los antebrazos apoyando en el colchón de vacío (Figura 24). Además se colocó reposarrodillas en todos ellos y opcionalmente se colocó arco con molde de vacío para rodillas-muslos.

Para la disminución del efecto de los movimientos respiratorios se utilizó sistemáticamente un dispositivo de compresión abdominal (plato de compresión abdominal ProLock de CIVCO® Medical Solutions; Kalona. IA. US). (Figura 25).

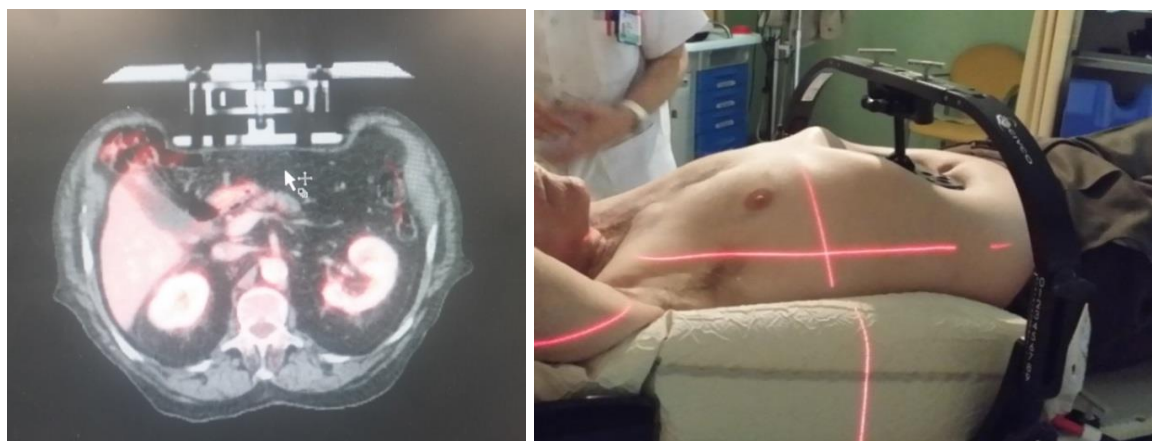


Figura 25: compresión abdominal mediante plato abdominal ProLock®
(CIVCO)

Como alternativa, se permitía la realización de molde termoplástico toracoabdominal con compresión infradiafragmática por cinta, si bien este método no se utilizó en ninguno de los pacientes tratados. (Figura 26).



Figura 26: molde termoplástico toracoabdominal con compresión abdominal realizada con impronta de cinta infradiafragmática.

Este método alternativo se reservó para aquellos casos en que, por problemas geométricos, el sistema de dumpening con plato abdominal no fuera válido (generalmente debido a choque del Gantry con el arco abdominal). La preferencia por el plato abdominal en el tratamiento de todos nuestros pacientes frente al molde termoplástico fue dada principalmente por la comodidad por parte del personal técnico que debía realizarlos y por problemas técnicos derivados de la

tabla donde ancla el molde termoplástico, ya que en ocasiones chocaba la propia tabla con el Gantry de la unidad de tratamiento ([Figura 27](#)).



Figura 27: choque del gantry con la tabla de indexación del molde termoplástico toracoabdominal.

2.1.2 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

La TC de planificación se realizó, de acuerdo al protocolo establecido ([anexo 5](#)), en el simulador TC AcQsim del servicio de Oncología Radioterápica en respiración libre, obteniendo imágenes al menos desde cricoides hasta L2, con cortes cada 2 mm en la zona del tumor y cada 3-5 cm en el resto del estudio. Dado que era

posible el uso de haces no coplanares, la TC incluyó una longitud de 10-15 cm superior e inferior al GTV. Ésta fue la "TC primaria", sobre la que se realizó la planificación del tratamiento. No se administró contraste iv en esta TC primaria dado que la fusión con la 18F-FDG PET/TC ayudó a la delimitación del GTV como veremos más adelante. A continuación se realizó una TC únicamente del área del GTV con márgenes adecuados en inspiración mantenida con cortes cada 3 mm y con el mismo posicionamiento y puntos de alineación, que se fusionó posteriormente con la TC primaria en respiración libre.

En el documento del [anexo 5](#) se detallan además los procedimientos para la confección de los dispositivos de inmovilización, la realización de la alineación, etc., realizados por los técnicos de radioterapia. Para los tratamientos de SBRT, a diferencia de otros tratamientos de radioterapia externa, se decidió realizar 2 centrajes con el objetivo de confirmar con mayor precisión la reproducibilidad del posicionamiento, uno de ellos colocado unos 5-10 cm caudal al yugulum (a discreción del técnico especialista) y otro aproximadamente a la altura de xifoides, si bien sólo uno de ellos se utilizó como referencia para la planificación y administración del tratamiento. Por protocolo, siempre que el radiofísico responsable no dijera lo contrario, el centraje a utilizar como referencia fue el craneal. Además se utilizó un tercer punto de alineación en línea media para

asegurar la correcta alineación sagital, que coincidió con el límite caudal del compresor abdominal (Figura 28).

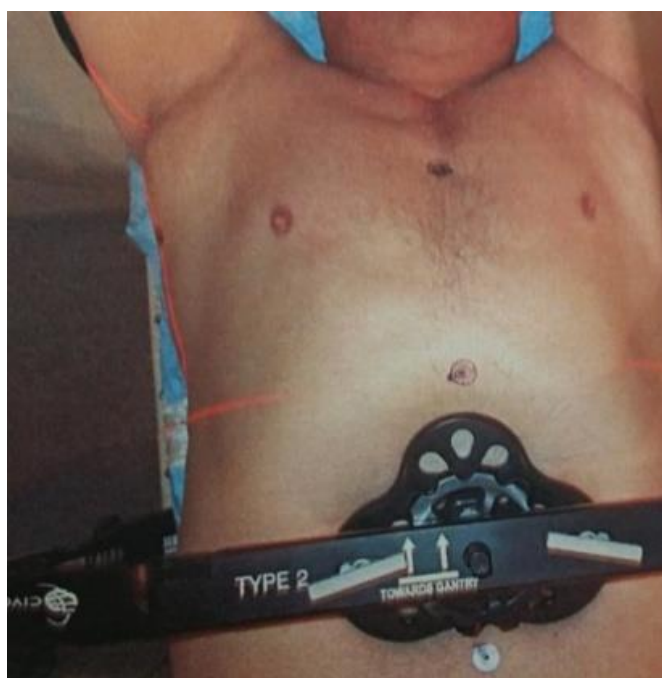


Figura 28: centrajés y puntos de alineación

2.2 EN EL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR (^{18}F -FDG PET/TC)

En el [anexo 6](#) se muestra el protocolo realizado conjuntamente con el Servicio de Medicina Nuclear para la realización de estos estudios.

De acuerdo al protocolo elaborado, todos los pacientes fueron planificados con fusión de imágenes ^{18}F -FDG PET/TC realizada en posición de tratamiento y con

los mismos dispositivos de inmovilización utilizados en las TCs realizadas previamente en el servicio de Oncología Radioterápica (en respiración libre y en inspiración mantenida). Los estudios se llevaron a cabo con un equipo 18F-FDG PET/TC (Biograph; Siemens, Erlangen, Germany) que cuenta con una resolución espacial teórica de 3-4 mm y que dispone de una TC de 6 detectores. Además se obtuvieron imágenes TC en el propio equipo 18F-FDG PET/TC en diferentes fases del ciclo respiratorio y en la mayoría de ellos la TC obtenida en apnea se realizó con contraste intravenoso. Previa a la realización del estudio con 18F-FDG PET/TC se siguió el protocolo estándar del Servicio de Medicina Nuclear (medición de glucemia para comprobar que no presentaran glucemia >230 mg/dL, ayuno de al menos 6 horas, y reposo de 60 min tras la inyección de 10 mCi de FDG previamente a la realización de la prueba.

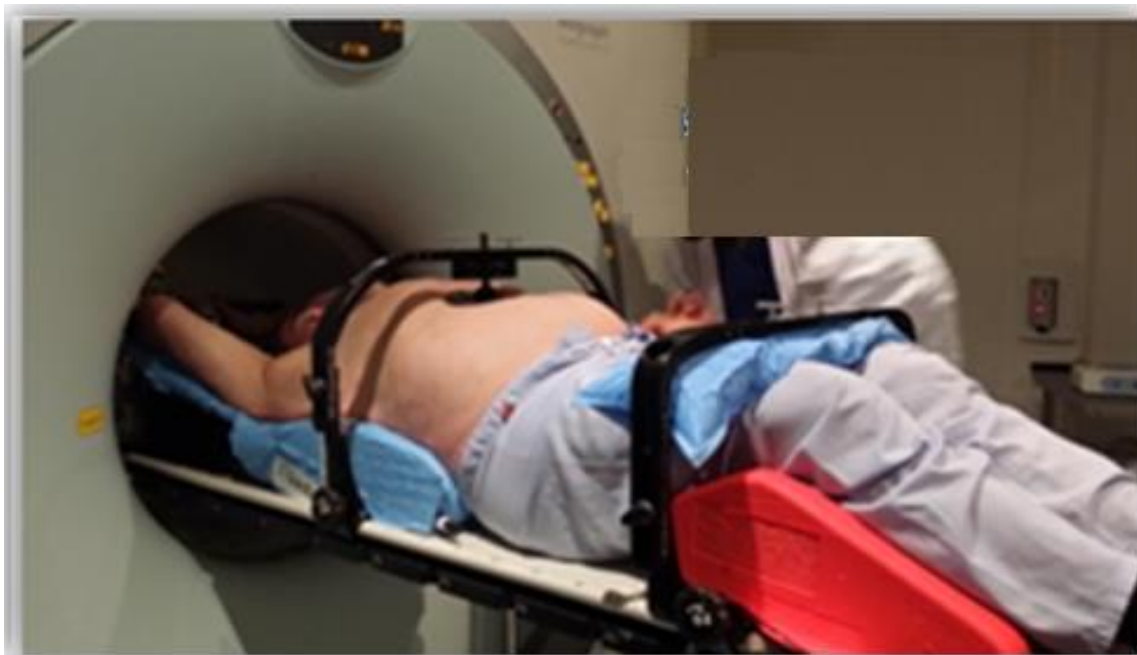


Figura 29: realización de la 18F-FDG PET/TC en el servicio de Medicina Nuclear.

2.2.1 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES 18F-FDG PET/TC:

En primer lugar para cada paciente se realizó una TC torácica en inspiración mantenida tras la administración de 100ml de contraste intravenoso a discreción del Médico Nuclear. Generalmente, la administración del contraste iv únicamente se hizo cuando el paciente no tenía realizado estudio diagnóstico de 18F-FDG PET/TC recientes y era de utilidad para realizar el estudio de extensión o para caracterización del nódulo. Posteriormente se realizó una TC en espiración que abarcaba únicamente la región del tumor a tratar con un margen de seguridad para

abarcó todo su desplazamiento. El limitar el área era importante, dado que el tiempo que un paciente aguanta sin movimiento torácico en espiración es breve; de esta manera se minimizó la posibilidad de errores. Por último, se realizó la adquisición de la TC de cuerpo completo en respiración libre y la adquisición de las imágenes PET.

Las imágenes 18F-FDG PET/TC se analizaron en la estación de trabajo (Syngo™ software system; Siemens Medical Imaging, Forchheim, Bavaria, Germany). La interpretación del estudio 18F-FDG PET/TC se realizó en todos los pacientes por una misma médico nuclear (RC) y una misma radióloga (MG). En todos los estudios estuvo disponible la reconstrucción en los tres planos del espacio y en modo cine en tres dimensiones de las imágenes de PET con corrección de atenuación, las imágenes de TC y la fusión de 18F-FDG PET/TC. Las regiones de interés (ROIs) se colocaron manualmente sobre los tumores y se registraron los valores máximos estandarizados de captación de glucosa (SUVmax; maximum standardized uptake value) y siempre que fue posible, el volumen metabólico tumoral (VMT).

3 PROCESO DE PLANIFICACIÓN Y TRATAMIENTO CON SBRT

3.1 DELIMITACIÓN DEL TUMOR Y DE LOS ÓRGANOS DE RIESGO

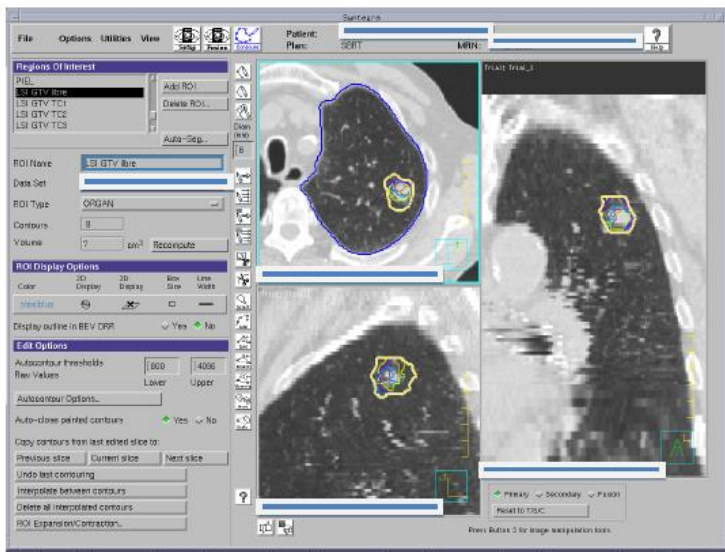
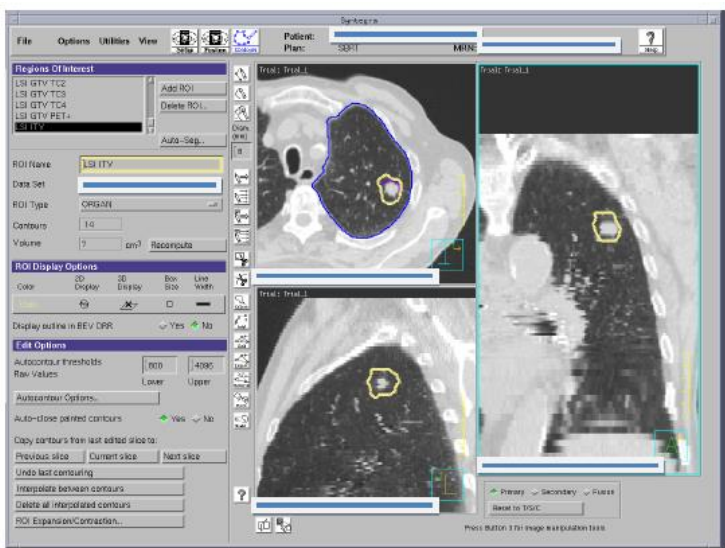
Las reconstrucciones de imagen de cada uno de los 6 estudios obtenidos para cada paciente se enviaron en formato DICOM al planificador donde se procedió de manera protocolizada a la delimitación de los órganos de riesgo (OAR) u órganos críticos ([anexo 7](#)) y de los volúmenes de tratamiento ([anexo 1](#)). Ambos protocolos están basados en las recomendaciones ICRU y en las de los protocolos RTOG 0236, RTOG 0813, RTOG 0618 y asistidos por diferentes publicaciones al respecto.^{354,355}

La delimitación del volumen de tratamiento y de los órganos de riesgo se realizó en el módulo de contorneo del Planificador Pinnacle®3 (Philips Healthcare) mencionado.

3.1.1 DELIMITACIÓN DEL TUMOR

El Internal Target Volume (ITV) se obtuvo mediante la fusión de los GTV de cada uno de estos estudios, como describimos a continuación y según el protocolo clínico expuesto en el anexo 1. En concreto, se definieron los siguientes volúmenes:

- **GTV:** el tumor macroscópicamente visible. Se delimitó en ventana de mediastino y de pulmón en las imágenes de todos los estudios TC realizados con idéntico posicionamiento e inmovilización ya descritos previamente (TC primaria en respiración libre, a la que se le fusionaron los demás estudios, 2 TCs en inspiración mantenida, 1 TC en espiración, 1 TC en respiración libre realizado en medicina nuclear y las imágenes de la PET (delimitación visual)). De esta manera quedó definida la posición del tumor en las diferentes fases del ciclo respiratorio y en distintos ciclos respiratorios.
- **ITV:** constituido con la fusión de todos los GTVs previamente delimitados. Así pues, el ITV contenía al GTV en su excursión durante todo el ciclo respiratorio ([Figura 30](#)).
- **CTV:** el GTV se consideró igual al CTV.
- **PTV:** el margen añadido al GTV para crear el PTV fue de 5 mm en todas direcciones. [Figura 31](#). En casos seleccionados, se redujo este margen a 3-4 mm cuando la proximidad de los órganos de riesgo así lo requería.



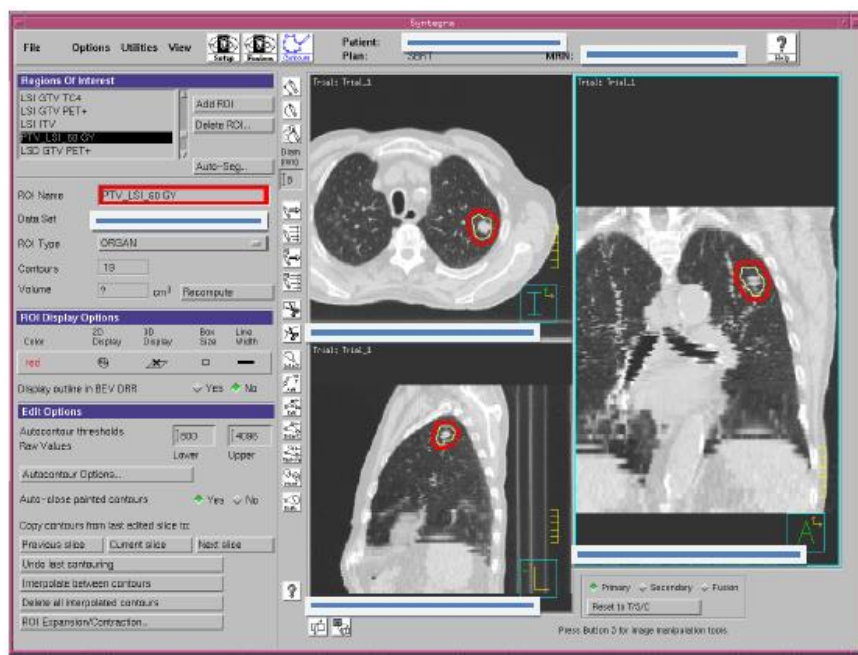


Figura 31: delimitación del ITV (amarillo), y delimitación PTV (rojo) de acuerdo al protocolo establecido.

3.1.2 DELIMITACIÓN DE LOS ÓRGANOS DE RIESGO

Los órganos sanos adyacentes (órganos de riesgo) se contornearon en la TC primaria para cuantificar y limitar la dosis en ellos (Figura 32). El protocolo de delimitación de éstos se redactó con la colaboración de los técnicos del Servicio de Oncología Radioterápica y se expone en el anexo 7. De acuerdo a éste, se delimitaron los pulmones, el corazón, el esófago, la médula espinal, la tráquea, el árbol bronquial proximal, los grandes vasos, la pared costal, el plexo braquial (en

tumores apicales), el hígado (en tumores de base pulmonar derecha) y la piel del contorno torácico (0.5 cm por dentro del contorno externo del cuerpo).

Los órganos de riesgo fueron siempre revisados por el oncólogo radioterapeuta responsable antes de iniciarse el proceso de planificación por el radiofísico.



Figura 32: delimitación de los OAR

3.1.2.1 LIMITACIONES DE DOSIS A ÓRGANOS DE RIESGO:

Los límites de dosis para los órganos sanos adyacentes se consensuaron de acuerdo a los límites establecidos en la literatura^{286,369,370} y en los protocolos de la RTOG 0236 y 0813, con el objeto de asegurar la preservación y funcionamiento del

órgano sano al tiempo que se administraba una dosis ablativa en el tumor. Cuando se encontraron discrepancias entre las fuentes consultadas se adoptó la opción con menos riesgo de toxicidad, o se reflejó dicha discrepancia.

Si bien los tratamientos realizados en los pacientes expuestos se han llevado a cabo en 3, 5 u 8 fracciones, se exponen a continuación los límites de dosis a órganos críticos adyacentes adoptados en el protocolo elaborado para 1, 3, 4, 5, 8 y 10 fracciones:

3.1.2.1.1 MÉDULA ESPINAL:

Nº FRACCIONES	<0,35 cc pueden recibir más de:	Dosis máxima en un punto:
1	10 Gy	14 Gy
3	18 Gy	21 Gy
	6 Gy / Fx	7 Gy / Fx
4	<1 cc puede recibir más de 20 Gy	26 Gy
		6.5 Gy / Fx
5	23 Gy	30 Gy
	4.6 Gy / Fx	6 Gy / Fx
8	<1 cc puede recibir más de 30 Gy	35 Gy
10	<1 cc puede recibir más de 35 Gy	40 Gy

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario;
resultados preliminares

3.1.2.1.2 ESÓFAGO:

Nº FRACCIONES	<5 cc pueden recibir más de:	Dosis máxima en un punto:
1	11,9 Gy	15,4 Gy
3	17.7 - 21 Gy	25.2 - 32 Gy
	5.9 Gy / Fx	8.4 Gy / Fx
4	<1 cc puede recibir más de 30 Gy	32 Gy
		8 Gy / Fx
5	19.5 Gy	35 Gy
	3.9 Gy / Fx	7 Gy / Fx
8	30 Gy	44 Gy
10	<1 cc puede recibir más de 40 Gy	50 Gy

3.1.2.1.3 PARED COSTAL-COSTILLAS:

Nº FRACCIONES	<1 cc pueden recibir más de:	Dosis máxima en un punto:
1	22 Gy	30 Gy
3	28.8 Gy	36.9 Gy (otros 30 Gy)
	9.6 Gy / Fx	12.3 Gy / Fx
	<30 cc puede recibir más de 30 Gy (10 Gy / Fx) 10 cc < 35 Gy	
4	32 Gy	40 Gy
	<30 cc puede recibir más de 30 Gy	
5	35 Gy	43 Gy (32.5 otros)
	7 Gy / Fx	8.6 Gy / Fx
	<30 cc puede recibir más de 30 Gy	(6.5 Gy/Fx otros)
8	<30 cc puede recibir más de 30 Gy	66 Gy
10	<60 cc puede recibir más de 50 Gy	82 Gy
	<120 cc puede recibir más de 40 Gy	
	<250 cc puede recibir más de 30 Gy	

3.1.2.1.4 PIEL:

Nº FRACCIONES	<10 cc pueden recibir más de:	Dosis máxima en un punto:
---------------	-------------------------------	---------------------------

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario;
resultados preliminares

1	23 Gy	26 Gy
3	21-30 Gy	33 Gy
	10 Gy / Fx	11 Gy / Fx
4	35 Gy ≤ 1 cc pueden recibir > 40 Gy	34.8 Gy – 38 Gy 8.7 Gy/Fx
	3.9 Gy/Fx	Gy/Fx
5	36.5 Gy	39.5 Gy
	7.3 Gy /Fx	7.9 Gy / Fx
8	48 Gy	50 Gy
10	<60 cc puede recibir más de 50 Gy	82 Gy
	<120 cc puede recibir más de 40 Gy	
	<250 cc puede recibir más de 30 Gy	

3.1.2.1.5 PLEXO BRAQUIAL:

Nº FRACCIONES	<1 cc pueden recibir más de:	Dosis máxima en un punto:
1	11,9 Gy <3 cc pueden recibir > 14 Gy	17.5 Gy
3	17.7Gy <3 cc pueden recibir > 20,4 -30 Gy	21 Gy – 24 - 28 Gy
	5.9 Gy -6.8 Gy / Fx	7 Gy – 8 Gy / Fx
4	35 Gy	26 Gy
	<10 cc puede recibir más de 30 Gy <0,2 cc pueden recibir > 30 Gy <3cc pueden recibir > 23,6 Gy	6.8 Gy / Fx 35 Gy
5		26 Gy
	<3cc pueden recibir > 27-30 Gy 5.4 Gy /Fx	6.1 Gy / Fx
8		43 Gy
	<3cc pueden recibir > 36 Gy	
	<0,2 cc pueden recibir > 50 Gy	55 Gy

3.1.2.1.6 CORAZÓN / PERICARDIO:

Nº FRACCIONES	<15 cc pueden recibir más de:	Dosis máxima en un punto:
---------------	-------------------------------	---------------------------

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario;
resultados preliminares

1	16 Gy <3 cc pueden recibir > 14 Gy	22 Gy
3	21-24 Gy	30 Gy
	8 Gy / Fx	10 Gy / Fx
4	28-35 Gy ≤ 1 cc pueden recibir > 40 Gy ≤ 5 cc pueden recibir > 20 Gy	34 Gy -45 Gy
	7 Gy/Fx	8.5 Gy/Fx
5	32 Gy	35-38 Gy
	6.4 Gy /Fx	7-7.6 Gy / Fx
8	44 Gy	50 Gy
	≤ 1 cc pueden recibir > 45 Gy	60 Gy

3.1.2.1.7 GRANDES VASOS:

Nº FRACCIONES	<10 cc pueden recibir más de:	Dosis máxima en un punto:
1	31 Gy	37 Gy
3	39-47 Gy	39-45-53* Gy
	13 Gy / Fx	13-15 Gy / Fx
4	43-47 Gy ≤ 1 cc pueden recibir > 40 Gy	49 – 56 Gy 12.25 Gy/Fx
	10.75 - 15 Gy/Fx	8.5 Gy/Fx
5	47 Gy	53-55 Gy
	9.4 Gy /Fx	10.6 - 11 Gy / Fx
8	59 Gy	60 Gy
	≤ 1 cc pueden recibir > 50 Gy	60-75 Gy

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario;
resultados preliminares

3.1.2.1.8 TRÁQUEA Y BRONQUIO PROXIMAL:

Nº FRACCIONES	<4 cc pueden recibir más de:	Dosis máxima en un punto:
1	10.5 Gy	20.2 Gy
3	15-18 Gy	30-40 Gy
	5 Gy / Fx	10 Gy / Fx
4	15.6 Gy ≤ 1 cc pueden recibir > 35 Gy	34.8 Gy – 38 Gy 8.7 Gy/Fx
	3.9 Gy/Fx	Gy/Fx
5	16.5 Gy -18 Gy	32.5-40 Gy
	3.3 Gy /Fx	6.5-8 Gy / Fx
8	23 Gy	52 Gy
	≤ 1 cc pueden recibir > 40 Gy	60 Gy

3.1.2.1.9 PULMONES totales-PTV:

Nº FRACCIONES	VOL que puede recibir más de...:	Dosis máxima en un punto:
1	(V7) 7 Gy < 1500 cc	
	(V7.4) 7.4 Gy < 1000 cc	
3	(V10.5) 10.5 Gy < 1500 cc (3.5 Gy / Fx)	
	(V11.4) 11.4 Gy < 1000 cc (3.8 Gy / Fx) V20<10-15%	
4	(V11.6) 11.6 Gy < 1500 cc (2.9 Gy / Fx)	
	(V12.4) 12.4 Gy < 1000 cc (3.1 Gy / Fx)	
	(V5) 5 Gy ≤ 30%	
	(V10) 10 Gy ≤ 17%	
	(V20) 20 Gy ≤ 12%	
	(V30) 30 Gy ≤ 7%	
	MLD ≤ 6 Gy	
5	(V12.5) 12.5 Gy < 1500 cc (2.5 Gy / Fx)	
	(V13.5) 13.5 Gy < 1000 cc (2.7 Gy / Fx)	
	V20 < 10-15%	
8	(V17) 17 Gy < 1500 cc	
	(V18.5) 18.5 Gy < 1000 cc	
10	(V40) 40 Gy ≤ 7%	
	MLD ≤ 9 Gy	

3.1.2.1.10 PULMÓN IPSILATERAL:

Nº FRACCIONES	VOL que puede recibir más de...:	Dosis máxima en un punto:
4	(V10) 10 Gy \leq 35%	
	(V20) 20 Gy \leq 25%	
	(V30) 30 Gy \leq 15%	
	MLD \leq 10 Gy	

Para facilitar la evaluación de la dosis recibida por los OAR se confeccionó una “hoja Excel” ([Figura 33](#)) en la que se detallaba la dosis recibida por cada órgano (dosis máxima y dosis en determinado volumen) y los límites de dosis aceptados para la dosis por fracción prescrita en cada paciente.

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

	A	B	C	D	E	F	G	P	G	
1										
2	ÓRGANOS DE RIESGO									
3	TRATAMIENTO HIPOFRACCIONADO DE PULMÓN									
4										
5	Nombre del órgano de riesgo:			MÉDULA ESPINAL						
6										
7	Dosis máxima:			10,09 Gy						
8										
9	Dosis 0,35cc:					Gy	Dosis 1cc:			Gy
10										
11	Límite de dosis máxima:			30 Gy						
12										
13	Límite de dosis-volumen:			En 0,35cc: 23 Gy						
14										
15	Nombre del órgano de riesgo:			ESÓFAGO						
16										
17	Dosis máxima:			13,1 Gy						
18										
19	Dosis 5cc:					Gy	Dosis 1cc:			Gy
20										
21	Límite de dosis máxima:			35 Gy						
22										
23	Límite de dosis-volumen:			En 5cc: 19,5 Gy						
24										
25	Nombre del órgano de riesgo:			PARED COSTAL						
26										
27	Dosis máxima:			37,64 Gy						
28										
29	Dosis 60cc:					Gy	Dosis 1cc:		32,33	Gy
30										
31	Límite de dosis máxima:			43 Gy						
32										
33	Límite de dosis-volumen:			En 1cc: 35 Gy						
34										
35	Nombre del órgano de riesgo:			PEL						
36										
37	Dosis máxima:			17,25 Gy						
38										
39	Dosis 60cc:					Gy	Dosis 10cc:			Gy
40										
41	Límite de dosis máxima:			39,5 Gy						
42										
43	Límite de dosis-volumen:			En 10cc: 36,5 Gy						
44										
45	Nombre del órgano de riesgo:			PLEXO BRAQUIAL						
46										
47	Dosis máxima:			- Gy						
48										
49	Dosis 3cc:					Gy	Dosis 1cc:			Gy
50										
51	Límite de dosis máxima:			20,5 Gy						
52										
53	1.Datos del paciente 2.Prescripción del tratamiento 3.Órganos de riesgo									

Figura 33: hoja Excel reflejando la dosis recibida por cada órgano (dosis máxima y dosis en determinado volumen) y los límites de dosis aceptados para la dosis por fracción prescrita en cada paciente.

3.2 PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

La dosis total a administrar al PTV y el esquema de fraccionamiento propuesto en el protocolo clínico cumple las recomendaciones de los principales grupos nacionales e internacionales, y sigue un esquema riesgo-adaptado. Dado que las DBE >100 Gy han demostrado estar asociadas a mejor control local y supervivencia que las DBE <100 Gy, los esquemas dosis – fracción empleados y la dosis mínima en ITV debían asegurar una DBE >100 Gy (incluso la DBE dentro de todo el PTV debía ser >100 Gy siempre que fuera posible).

En la [Tabla 16](#) se muestran los esquemas que hemos utilizado en función de la localización y tamaño de la lesión:

<u>DOSIS TOTAL</u>	<u>DOSIS/FRACCIÓN</u>	<u>DBE</u> <u>$\alpha/\beta=10$</u>	<u>TAMAÑO Y LOCALIZACIÓN</u>
60Gy (3x20Gy)	20Gy	180 Gy	T ≤ 3 cm y a > 2 cm del árbol bronquial principal
60Gy (5x12Gy)	12Gy	132 Gy	T > 3 cm y/o cerca de pared torácica
50Gy (5x10Gy)	10Gy	100 Gy	T en amplio contacto con pared torácica
60Gy (8x7.5Gy)	7.5Gy	105 Gy	Tumor central

Tabla 16: esquemas de tratamiento en función de localización y tamaño de la lesión

Las fracciones se administraron los L-X-V, separadas un mínimo de 36h y un máximo de 72h.

Como se ha comentado previamente, se consideró tumor central a aquel localizado a <2 cm del árbol bronquial proximal, o adyacente al mediastino. Si bien hay grupos que únicamente consideran centrales aquellos tumores ubicados a <2 cm del árbol bronquial proximal, otros autores avisan del riesgo del tratamiento con altas dosis por fracción en tumores próximos a mediastino (riesgo esofágico, en grandes vasos, etc.), por lo que se adoptó la definición más conservadora para minimizar el riesgo de toxicidad.

3.3 DOSIMETRÍA CLÍNICA Y CONTROL DE CALIDAD:

Previamente a la puesta en marcha de esta técnica, se realizó por parte de Física Médica un estudio de validación del comisionado de IMRT para los campos pequeños utilizados en SBRT, así como de la precisión del algoritmo de cálculo de dosis tipo convolución / superposición en regiones de densidad heterogénea, si bien su exposición no es objeto de esta tesis.

La Dosimetría clínica de cada tratamiento de SBRT fue responsabilidad del servicio de Física Médica, y la selección del tipo de dosimetría (conformada 3D o VMAT), quedó a criterio del físico médico responsable en base al tamaño y geometría de la lesión así como de la localización y proximidad a órganos de riesgo, en

comunicación con el Oncólogo Radioterápico responsable. Tras la planificación, cada tratamiento diseñado se verificó mediante irradiación sobre placa radiocrómica, medida de dosis absoluta en cámara de ionización y análisis de la irradiación sobre maniquí cilíndrico mediante array helicoidal de detectores de semiconductor (Figura 34).

	A	B	C	D	E	F	G	Q
1								
2	VERIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO							
3	TRATAMIENTO HIPOFRACCIONADO DE PULMÓN							
4								
5	Tipo de verificación:		DOSIS ABSOLUTA ISOCENTRO					
6								
7	Dosis por arco:							
8		Arco	Dosis IC (cGy)	Dosis TPS (cGy)	desv (%)			
9		DPL	40,509	40,1	1,0			
10		DPL2	67,493	66,2	2,0			
11		DPI + DPI2	30,941	28,8	7,4			
12		DPS	75,669	74,2	2,0			
13		DPS2	107,775	107,9	-0,1			
14		SFA	201,345	202,7	-0,7			
15		DFA2	193,367	197,9	-2,3			
16		DFA	131,549	130,3	1,0			
17		DFAB2	144,068	137,7	4,6			
18		DFAB	104,175	104,3	-0,1			
19		TOTAL	1096,891	1090,1	0,6			
20								
21	Tipo de verificación:		ANÁLISIS GAMMA					
22								
23		Modo	Relativo	Absoluto				
24	Gamma(1,1)	Radiocrómica	72,8	72,8	%			
25	Gamma(2,2)	ArcCheck	97,5	96,8	%			
26	Gamma(3,3)	ArcCheck	100	99,4	%			
27								
28								
29								
30	Observaciones:							
31								
32								
33								
34								
35								
36								
37								
	1.Datos del paciente 2.Prescripción del tratamiento 3.Órganos de riesgo 4.Verificación tto							

Figura 34: tratamiento verificado del en el LINAC sobre placa radiocrómica

3.4 OBJETIVOS DEL PLAN DE TRATAMIENTO

El cumplimiento del cubrimiento del volumen objetivo se estableció en que al menos el 95% del PTV recibiera la dosis prescrita y el 99 % del PTV recibiera al menos el 90% de la dosis prescrita. El punto de máxima dosis debía estar dentro del PTV. La dosis mínima en ITV debía tener una DBE >100 Gy y las áreas de sobredosificación de $\geq 105\%$ de la dosis prescrita que quedara fuera del PTV debía ser $\leq 15\%$ del volumen del PTV. Para asegurar el alto gradiente de dosis se debía valorar la razón entre el volumen de la isodosis de prescripción y el volumen de la isodosis del 50% de la prescripción (R50), y se debía valorar también el porcentaje de dosis prescrita que llegaba a 2cm del PTV (D2cm). Los límites de R50 y D2cm establecidos por la RTOG se muestran en la [Tabla 17](#). El índice de conformabilidad (el cociente del volumen de la isodosis de prescripción entre el volumen del PTV) debía ser $\leq 1,5$. Además, la razón entre la dosis de prescripción y la dosis máxima debía estar entre el 0,6 y el 0,9 (la isodosis de prescripción debía ser el 60-90% de la dosis máxima).

Para la evaluación conjunta de la dosimetría entre el radiofísico y el oncólogo radioterápico, también se confeccionó una hoja Excel ([Figura 35](#)) en la que se reflejaron las características dosimétricas del tratamiento y los criterios dosimétricos requeridos por protocolo.

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario;
resultados preliminares

Maximum PTV Dimension (cm)	Ratio of Prescription Isodose Volume to the PTV		Ratio of 50% Prescription Isodose Volume to the PTV, R _{50%}		Maximum Dose 2 cm from PTV in any Direction, D _{2cm} (Gy)		Percent of Lung receiving 20 Gy total or more, V ₂₀ (%)		PTV Volume (cc)
	Deviation		Deviation		Deviation		Deviation		
	none	minor	none	Minor	none	minor	none	minor	
2.0	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	1.8
2.5	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	3.8
3.0	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	7.4
3.5	<1.2	1.2-1.4	<3.9	3.9-4.1	<28.1	28.1-30.1	<10	10-15	13.2
4.0	<1.2	1.2-1.4	<3.8	3.8-4.0	<30.4	30.4-32.4	<10	10-15	21.9
4.5	<1.2	1.2-1.4	<3.7	3.7-3.9	<32.7	32.7-34.7	<10	10-15	33.8
5.0	<1.2	1.2-1.4	<3.6	3.6-3.8	<35.1	35.1-37.1	<10	10-15	49.6
5.5	<1.2	1.2-1.4	<3.5	3.5-3.7	<37.4	37.4-41.7	<10	10-15	69.9
6.0	<1.2	1.2-1.4	<3.3	3.3-3.5	<39.7	39.7-41.7	<10	10-15	95.1
6.5	<1.2	1.2-1.4	<3.1	3.1-3.3	<42.0	42.0-44.0	<10	10-15	125.8
7.0	<1.2	1.2-1.4	<2.9	2.9-3.1	<44.3	44.3-46.3	<10	10-15	162.6

Tabla 17: Parámetros dosimétricos recomendados por la RTOG. Tomada del protocolo RTOG 0236

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

	A	B	C	D	E	F	G	P
1								
2	PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO							
3	TRATAMIENTO HIPOFRACCIONADO DE PULMÓN							
4								
5	Nombre del volumen objetivo:			PTV_60Gy				
6								
7	Dosis por fracción:			12	Gy	Sesiones:		5
8								
9	Volumen del volumen objetivo:			20,5	c.c.			
10								
11	Dosis máxima:			79,94	Gy	¿En volumen objetivo?		Sí
12								
13	Isodosis de prescripción			75,05629	% de la dosis máxima ²			
14								
15	Volumen de la isodosis de prescripción:			19,75	c.c.			
16								
17	Volumen de la isodosis de			63 Gy:	0,01	c.c. fuera de PTV		
18								
19	Volumen de la isodosis de			30 Gy:	106,89	c.c.		
20								
21	% de volumen objetivo que recibe			60 Gy:	96	%		
22								
23	% de volumen objetivo que recibe			54 Gy:	100	%		
24								
25	¿Sobredosificación fuera de volumen objetivo? ³			No				
26								
27	Índice de conformabilidad ⁴ :			0,963415				
28								
29	R50%:		4,4121519	debe ser menor que		5,8		
30								
31	D2cm ⁵ :		31,89	debe ser menor que		34,8		
32								
33	Limitaciones:			¹ El punto de dosis máxima debe estar dentro del ITV ² Debe estar entre el 60% y el 90% ³ El volumen de la isodosis del 105% de dosis prescrita fuera de volumen objetivo debe ser menor del 15% PTV ⁴ Debe ser menor que 1.5 ⁵ Máxima dosis a 2cm del volumen objetivo				
34								
35								
36								
37								
38								
39								
40	Observaciones:							
41								
42								
43								
	1.Datos del paciente			2.Prescripción del tratamiento			3.Órganos de riesgo	

Figura 35: dosimetría del tratamiento

3.5 TRATAMIENTO EN LA UNIDAD VARIAN CLINAC iX (Clinac® iX System Linear Accelerator)

Una vez realizada la planificación y evaluación conjunta de la dosimetría por parte del oncólogo radioterapeuta y el radiofísico responsables, y comprobada por parte de Física Médica la calidad y seguridad de la administración del tratamiento en el propio LINAC, se procedió a la administración del tratamiento para cada paciente.



Figura 36: posicionamiento y comprobación de "no colisión" del gantry y del OBI con el arco abdominal o el paciente, previamente a iniciar el tratamiento.

Por seguridad y de acuerdo al protocolo establecido, el primer día de tratamiento fue obligatoria la presencia del oncólogo radioterapeuta responsable del paciente y del radiofísico responsable del tratamiento, además de al menos 2 técnicos de radioterapia. De esta manera, en caso dudas o de dificultades técnicas el tiempo

para resolverlo era menor, minimizando así el riesgo de movimiento del paciente. Para el resto de sesiones, también fue continua la presencia de un oncólogo radioterapeuta durante el posicionamiento y tratamiento, y recomendable la de un radiofísico.

Para proceder al tratamiento en el LINAC por parte de los técnicos especialistas se seleccionó al paciente en la consola de la unidad de tratamiento y se le colocó en la misma posición que en la TC de planificación de acuerdo a los parámetros apuntados en la ficha, a las fotos y a las referencias cutáneas en relación con los láseres del búnker.

Tras la precisa colocación del paciente, se realizaron los desplazamientos hasta el isocentro similar a otros tratamientos de radioterapia externa, y se comprobó que no había riesgo de colisión del gantry o del OBI (On-board Imaging) con la mesa, paciente, o el arco abdominal ([Figura 36](#)).

Antes de abandonar la sala, se le recordó a cada paciente un código acordado con él previamente en cuanto a necesidad de interrumpir el movimiento si presentaban alguna dificultad: ganas de toser, dolor, disnea, etc. (debían mover ambos pies alternos). Ante estas señales visuales o incluso si el paciente emitía señales auditivas, se debía interrumpir inmediatamente el tratamiento y acudir a la sala, resolviendo el problema y recolocando al paciente para reiniciar el tratamiento previa nueva verificación del posicionamiento mediante CBCT.

Una vez colocado el paciente, los técnicos procedieron desde la consola de la unidad de tratamiento a la realización de un primer “Cone Beam CT” (CBCT) que fue fusionado con la TC de planificación (TC primaria) en la que constaban entre otros, los volúmenes delimitados como ITV y PTV. La fusión se hizo con especial atención a que el GTV objetivado en el CBCT quedara incluido en el área delimitado como ITV en la TC de planificación ([Figura 37](#)).

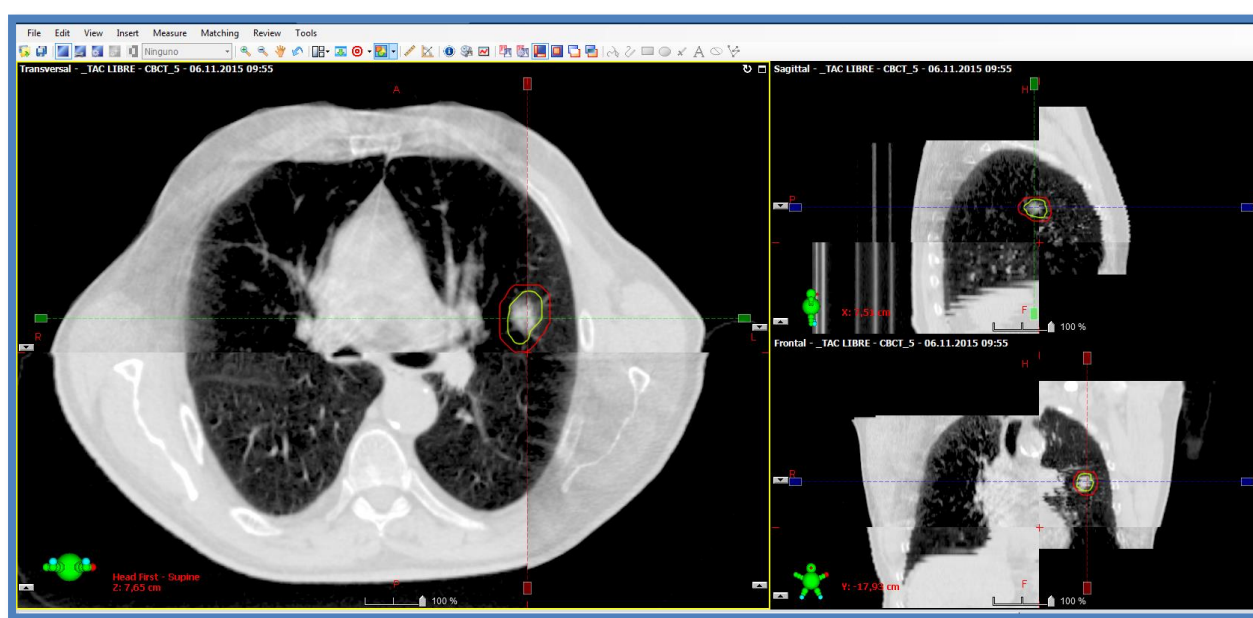


Figura 37: CBCT para verificar posición del tumor (GTV) en el ITV planificado previamente a comenzar la irradiación. ITV en verde. PTV en rojo.

A continuación, se realizaron los movimientos de mesa necesarios en cada paciente para alcanzar la posición deseada y se repitió el CBCT (2º CBCT) para verificar que los movimientos de la mesa habían sido los correctos, y que en el

nuevo CBCT (y nuevos ciclos respiratorios) el GTV seguía incluido dentro del ITV. No se aceptaron por protocolo desplazamientos del GTV mayores de 0,2 cm fuera del ITV (idealmente siempre se intentó que el GTV quedara totalmente incluido dentro del ITV y sólo si el paciente no aguantaba bien el posicionamiento se aceptó una desviación de hasta 0,2 cm). En los casos en que fue preciso realizar nuevos movimientos de mesa, siempre se repitió el CBCT de verificación antes de proceder a iniciar la irradiación.

Durante el tiempo de irradiación, el paciente fue vigilado visualmente en todo momento con posibilidad de monitorización auditiva si se consideraba preciso para, ante cualquier sospecha de intolerancia al tratamiento, interrumpir la irradiación como se ha detallado previamente.

Tras finalizar cada sesión de tratamiento se realizó un CBCT postratamiento de acuerdo al protocolo, para verificar la posición del GTV respecto al PTV ([Figura 38](#)). Este era por tanto un estudio para control de calidad. El objetivo era que el GTV siguiera quedando incluido en el PTV. Por protocolo, este CBCT postratamiento realizado tras cada sesión en cada paciente se revisó cuidadosamente “off-line” y se realizaron los desplazamientos teóricos necesarios en cada eje para nuevamente incluir la totalidad del GTV dentro del ITV planificado, anotándose los desplazamientos en la base de datos Excel elaborada para este fin.

En todos los casos se verificó además que el GTV había quedado dentro del PTV planificado.

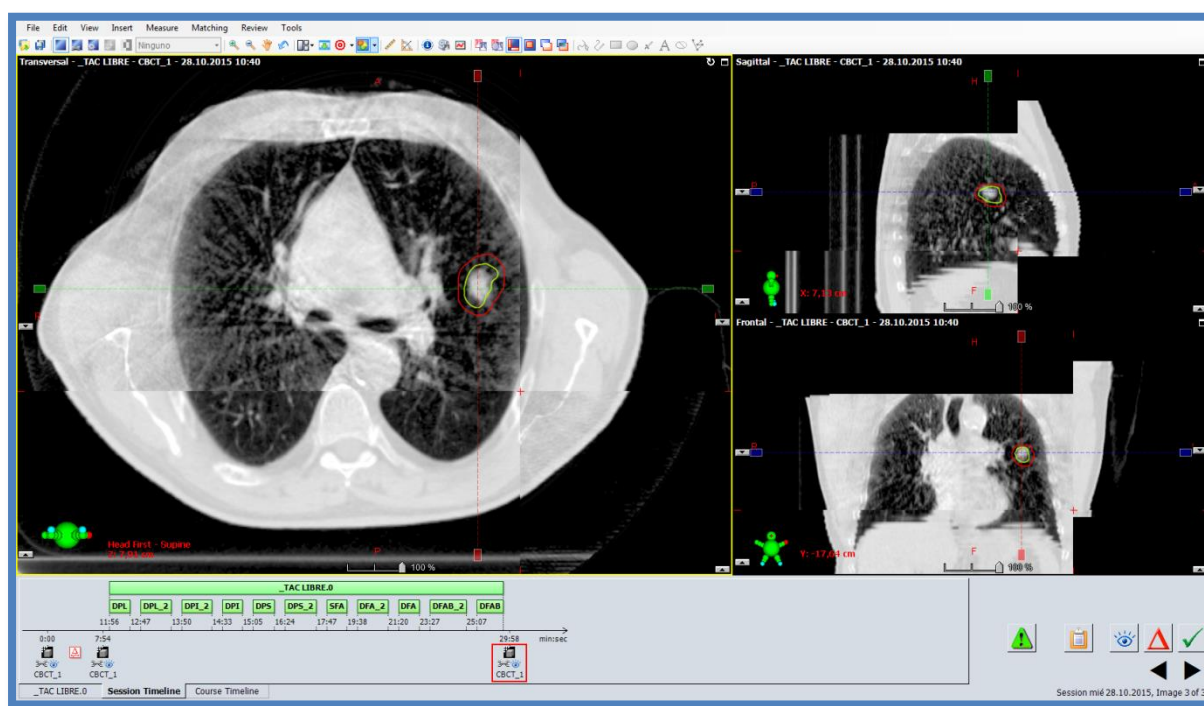


Figura 38: CBCT realizado tras tratamiento para verificar la inclusión del tumor (GTV) en el PTV planificado. ITV en verde. PTV en rojo.

4 VALORACIÓN CLÍNICA DURANTE Y POSTRATAMIENTO

4.1 CONSULTA MÉDICA: VALORACIÓN DE LA TOXICIDAD Y DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La toxicidad se evaluó durante el tratamiento (al menos 1 vez en semana), y posteriormente a las 2, 4, 6-8 y 12 semanas tras finalizar el tratamiento de SBRT. La escala a emplear ha sido la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03. El seguimiento radiológico se realizó con Rx de tórax opcional a las 4 semanas o en caso de alteraciones clínicas que lo requirieran, y con 18F-FDG PET/TC toraco-abdominal en las primeras 24 a 96 horas tras finalizar la última sesión del tratamiento de SBRT, siempre que metodológicamente fue posible y tras consentimiento por parte del paciente. Además, de manera rutinaria se realizó 18F-FDG PET/TC (o TC si 18F-FDG PET/TC no fue posible) a las 8-10 semanas tras finalizar el tratamiento. La evaluación con 18F-FDG PET/TC tras SBRT fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica del HCSC (código interno C.P. - C.I. 16/387-E). Desde el punto de vista del seguimiento morfofuncional, la implicación de los radiólogos y médicos nucleares del HCSC en la evaluación de respuesta fue clave dada la dificultad que entrañaba diferenciar los cambios radiológicos dinámicos en TC que se produjeron tras SBRT respecto posibles recaídas o persistencias. El seguimiento radiológico posterior se hizo con

TC o 18F-FDG PET/TC a discreción del oncólogo radioterapeuta responsable y del radiólogo y/o médico nuclear, si bien de acuerdo al protocolo establecido, en caso de sospecha de recidiva en TC se debía valorar la actividad metabólica mediante 18F-FDG PET/TC. El diagnóstico último de confirmación de recurrencia debía ser siempre que fuera posible anatomopatológico.

La valoración de la función respiratoria se realizó opcionalmente entre las semanas 8 y 12, o siempre que los síntomas lo requirieron.

Tras la semana 12, la evaluación de la toxicidad y la realización de pruebas complementarias se realizaron según la práctica habitual en cáncer de pulmón y según la necesidad clínica de cada paciente.

Todos estos hallazgos clínicos y de pruebas complementarias fueron recogidos en la base de datos Excel diseñada para tal propósito.

4.2 CONSULTA MÉDICA: VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA GLOBAL Y ESPECÍFICA PARA CÁNCER DE PULMÓN

Para evaluar la repercusión del tratamiento sobre el bienestar físico, mental, funcional, social y de rol de los pacientes, se evaluaron los resultados de los cuestionarios de calidad de vida completados por el paciente previamente al tratamiento radioterápico, a las 6-8 semanas y a las 12 semanas tras finalizar éste.

Posteriormente se recogieron estos cuestionarios en las visitas de seguimiento realizadas cada 3 meses hasta completar 1 año de seguimiento. Los cuestionarios utilizados para este propósito fueron el EORTC-C30 y su módulo específico para pacientes con cáncer de pulmón: el QLQ-LC13. Esta evaluación del impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes fue aprobada por el Comité Ético Asistencial (CEAS) del HCSC (cód. interno 16.008-CEAS).

4.3 CONSULTA DE ENFERMERÍA

Los pacientes fueron también valorados por enfermería de acuerdo al protocolo previamente al tratamiento y durante el mismo, al menos una vez en semana, para revisar cuidados higiénico-dietéticos, estado de la piel, control de peso, evaluación de apoyo social, y en general detectar cualquier problema clínico que pueda surgir. Tras finalizar el tratamiento, ningún paciente requirió seguimiento por parte de enfermería dada la ausencia de toxicidad detectada en los pacientes tratados que requiriera cuidados de enfermería.

4.4 18F-FDG PET/TC “PRECOZ” O DE EVALUACIÓN TEMPRANA DE RESPUESTA Y 18F-FDG PET/TC A LAS 8-10 SEMANAS TRAS TRATAMIENTO

Como ya se ha mencionado, con la estrecha colaboración del Servicio de Medicina Nuclear y del Servicio de Radiodiagnóstico, se realizó 18F-FDG PET/TC a las 24-96 horas tras finalizar el tratamiento (“18F-FDG PET/TC precoz”) y a las 8-10 semanas siempre que fue posible. El paciente previamente estaba informado de que la realización de la “18F-FDG PET/TC precoz” para evaluar respuesta no tiene aún bien establecido su valor para la evaluación temprana, y debía dar su consentimiento. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica del HCSC (código interno C.P. - C.I. 16/387-E).

Los parámetros evaluados en la 18F-FDG PET/TC precoz y en la realizada a las 8-10 semanas fueron el tamaño de la lesión, el SUVmax y el Volumen Metabólico Tumoral (VMT). Estos parámetros se compararon con los valores presentados en la 18F-FDG PET/TC de planificación. Los puntos de corte elegidos para la descripción fueron:

- Tamaño: reducción >30% respecto a la 18F-FDG PET/TC de planificación
- SUVmax: reducción >30% respecto a la 18F-FDG PET/TC de planificación.

Se describe además el número de pacientes con SUVmax >5

- VMT: reducción >29,7% respecto a la 18F-FDG PET/TC de planificación. Se describe además el número de pacientes con VMT = 0

5 RECOGIDA DE DATOS

La información clínica de los pacientes tratados fue registrada en la Historia Clínica del paciente (electrónica –programa “paciente” de la intranet del HCSC, y en papel) según práctica habitual en el Hospital Clínico San Carlos. Además, la información clínica y dosimétrica quedó incluida en la historia electrónica de cada paciente en la red interna de los servicios de Oncología Radioterápica y de Física Médica del HCSC (red ARIA®).

Los datos clínicos y dosimétricos referentes a los cuestionarios de calidad de vida, los datos radiológicos y metabólicos obtenidos en las evaluaciones de seguimiento con 18F-FDG PET/TC o TC, y los datos referentes al control de calidad mediante CBCT tras cada fracción se registraron en una base de datos en Excel (Office 2010) diseñada con este fin. Todos los pacientes fueron incluidos en esta base de datos Excel que engloba por tanto 4 bases de datos: evaluación de calidad del tratamiento, evaluación clínica de toxicidad, evaluación del impacto en la calidad de vida y evaluación morfo-funcional de respuesta,

6 ESTUDIO ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se ha utilizado software Statistical Package for Social Science (SPSS Inc.Chicago, IL), en su versión 23.

Los datos descriptivos se han obtenido mediante análisis de frecuencias y porcentajes para el caso de variables cualitativas, y con medias y sus desviaciones estándar para las variables cuantitativas.

El análisis de la calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario validado EORTC QLQ-C30 y su módulo específico QLQ-LC13. Para el análisis de estos cuestionarios de calidad de vida, todas las puntuaciones se convirtieron linealmente a una escala de 0 a 100 de acuerdo a las guías de la EORTC. La mayor puntuación en calidad de vida global y en las áreas funcionales representa mejor calidad de vida global o nivel de funcionalidad, mientras que una mayor puntuación en los síntomas, indica mayor severidad de éstos. Los cambios de puntuación con el paso del tiempo se estudiaron mediante el uso del test de Friedman.

VIII. RESULTADOS

Previamente al tratamiento del primer paciente se consensuaron y redactaron los protocolos necesarios para la realización del mismo, como se ha comentado previamente.

La SBRT torácica quedó implementada en el servicio de Oncología Radioterápica del HCSC en mayo de 2015, fecha en la que se trató el primer paciente. A partir de esta fecha se han tratado en este servicio todos los pacientes remitidos para valoración de SBRT torácica y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión de acuerdo al protocolo clínico elaborado. Ningún paciente ha precisado ser remitido a otro centro para la realización de este tratamiento.

DESCRIPCIÓN DE LA SERIE:

Desde mayo de 2015 hasta agosto de 2016 se han tratado 18 pacientes (22 nódulos), todos ellos de acuerdo a los protocolos elaborados, realizando un total de 20 tratamientos de entre 3 y 8 fracciones cada uno (en total se han administrado 125 fracciones). Estos primeros 18 pacientes consecutivos (22 nódulos tratados en 20 tratamientos de SBRT) forman la base para el estudio prospectivo de los objetivos secundarios de este trabajo. El seguimiento medio de los pacientes fue de 6.39 ± 3.79 meses tras finalizar el tratamiento.

Las características de los pacientes se muestran en [Tabla 18](#). Todos estos pacientes fueron valorados inicialmente por neumología y cirugía torácica con el

juicio clínico de carcinoma no microcítico de pulmón T1-T2N0M0, y todos ellos fueron considerados inoperables o de alto riesgo quirúrgico. Presentado cada caso en sesión del Comité de Patología Torácica del HCSC, la decisión consensuada fue valorar tratamiento con SBRT. Ninguno de ellos presentaba tumor activo extratorácico. El diagnóstico anatomopatológico de 11 nódulos no fue posible (8 pacientes), bien por resultados no concluyentes tras pruebas invasivas, o bien por considerarse que el riesgo de realizar pruebas invasivas era alto, aceptándose en sesión interdisciplinar el diagnóstico de malignidad de acuerdo a las características clínicas y radiológicas de cada caso. De estos 11 nódulos sin diagnóstico anatomopatológico, 4 eran de un mismo paciente con antecedente de cáncer de pulmón resecado 3 años atrás, y 1 era un segundo nódulo sincrónico en un paciente con un nódulo con diagnóstico histológico de malignidad, que además había presentado otro cáncer de pulmón 15 años atrás (pT1N0M0 tratado con lobectomía). Ambos tenían antecedentes de tabaquismo. El resto de nódulos sin diagnóstico anatomopatológico se hallaban en pacientes con antecedentes de cáncer y tabaquismo en 4 casos, y los 2 restantes se hallaban en pacientes fumadores activos importantes. Todos estos nódulos sin diagnóstico histológico presentaban un riesgo de malignidad superior al 90% de acuerdo a la calculadora mencionada en el texto previamente. La histología y localización de los nódulos tratados se muestra en la [Tabla 19](#).

El diagnóstico diferencial entre metástasis y tumor primario no ha sido siempre posible, sin por ello contraindicar el tratamiento en los casos sin enfermedad extratorácica. De los 18 pacientes tratados, 11 tenían antecedentes de tumor maligno, 4 de ellos pulmonares.

N = 18 pacientes	
Edad -Media (SD)-	74,72 ± 8,62 años
Sexo	
Varones	15 (83,4 %)
Mujeres	3 (16,6%)
Índice de Charlson	3,78±1,99
ECOG	1,35 ± 0,49
Fumadores:	
Sí (activos o ex.fum < 1 año)	6 (35,29%)
Ex –Fumadores de > 1 año	9 (52,94%)
No	2 (11,76%)
Índice Paquete-Año (IPA)	
0	2 /11%)
0-60	5 (28%)
>60	11 (61%)
Función Respiratoria Basal	
FVC	100,23 ±26,74
FEV1	85,13±34,23
DLCO SB	65,96± 26,69
DLCO VA	79,12 ± 27,25
Número de lesiones	
1	16 (89%)
2	1 (5,5%)
>2	1 (5,5%)

Tabla 18: características demográficas de los pacientes tratados

N = 22 nódulos	
Diagnóstico histológico	
Adenocarcinoma	5 (22,7%)
Epidermoide	5 (22,7%)
NOS	1 (4,5%)
Desconocido	11 (50%)
Localización	
Central	4 (18%)
Periférica	7 (32%)
Próximo a Pared torácica	11 (50%)
Tamaño (mm) -Media ± SD	22 ± 9,83 mm

Tabla 19: características de los nódulos tratados (1)

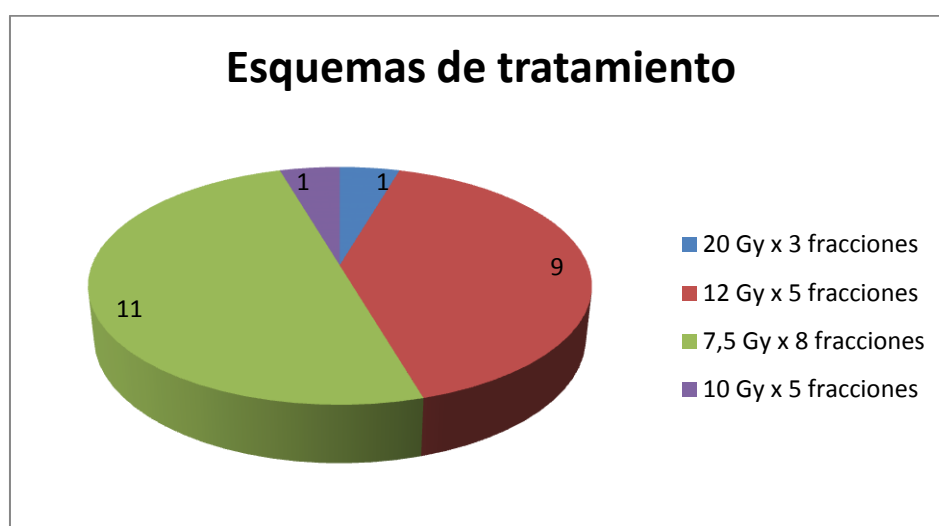


Figura 39: esquemas de dosis y fraccionamiento utilizados.

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario;
resultados preliminares

PACIENTE	Nº LESIONES	TAMAÑO	Nº Fx x dosis/Fx	LOCALIZACIÓN
1	1	16,00	5 X 12 Gy	Periférico
2	1	29,00	8 x 7,5 Gy	Pared torácica
3	1	27,00	5 X 12 Gy	Pared torácica
4	1	16,00	5 X 12 Gy	Periférico
5	2	22,00	5 X 12 Gy	Periférico
		13,00	5 X 12 Gy	Periférico
6	1	48,00	8 x 7,5 Gy	Central
7	1	12,50	5 X 12 Gy	Pared torácica
8	1	24,00	3 x 20 Gy	Periférico
9	1	17,00	8 x 7,5 Gy	Pared torácica
10	1	11,00	5 X 12 Gy	Periférico
11	1	26,00	8 x 7,5 Gy	Central
12	4	6	8 x 7,5 Gy	Central
		26	8 x 7,5 Gy	Pared torácica
		16	8 x 7,5 Gy	Pared torácica
		20	8 x 7,5 Gy	Central
13	1	14,00	5 x 12 Gy	Periférico
14	1	30	8 x 7,5 Gy	Pared torácica
15	1	32,00	8 x 7,5 Gy	Pared torácica
16	1	40,00	5 x 10 Gy	Pared torácica
17	1	25,00	5 x 12 Gy	Pared torácica
18	1	24,00	8 x 7,5 Gy	Pared torácica

Tabla 20: características de los nódulos tratados y dosis recibida por cada nódulo (2)

1 VALORACIÓN DE LA CALIDAD DEL TRATAMIENTO DE SBRT

1.1 RESULTADOS DOSIMÉTRICOS

La prescripción de dosis siguió el esquema riesgo-adaptado previamente mencionado, de manera que los 4 pacientes con tumores centrales recibieron el tratamiento administrado en 8 fracciones (7,5 Gy / fracción) mientras que para el resto de tumores el tratamiento se administró en 3, 5 u 8 fracciones en función del tamaño y proximidad a pared torácica ([Figura 39](#) y [Tabla 20](#)).

Las características dosimétricas de los primeros 20 tratamientos administrados se muestran en la [Tabla 21](#). La DBE mínima en ITV fue en todos los casos superior a 110 Gy. El porcentaje de PTV que recibió el 95% de la dosis prescrita fue $\geq 99\%$ en todos los tratamientos, y el porcentaje de PTV que recibió el 100% de la dosis prescrita fue $> 95\%$. (3 nódulos de un mismo paciente fueron tratados dentro de un mismo PTV con un único isocentro dada su proximidad). Todos los objetivos dosimétricos de prescripción de dosis protocolizados se han cumplido excepto "D2 cm" que en 5 pacientes superó la dosis límite propuesta; ésto se aceptó por ser conveniente una determinada distribución de dosis con caída de dosis con forma elíptica para proteger órganos críticos adyacentes.

La dosis recibida por los órganos críticos adyacentes se mantuvo cuidadosamente por debajo del límite establecido si bien esto no fue posible para la dosis máxima recibida por pared torácica en 9 tratamientos dado que el tumor estaba muy próximo o en contacto con la misma. En estos casos se intentó que la dosis en pared torácica fuera lo menor posible, y se prestó más atención a la dosis recibida por 30 cc de pared torácica que a la dosis máxima. La dosis recibida por 30 cc superó el límite de 30 Gy en sólo 4 de esos pacientes.

N = 20 tratamientos (20 PTVs)*		Media \pm SD
Volumen PTV		49,83 \pm 42,18 cc (mediana 29,93 (20.87-65.71)
DBE prescrita		120,65 \pm 19,62%
DBE mínima en ITV		136,27 \pm 26,24%
% de PTV que recibió el 100% de dosis prescrita		97,39 \pm 1,90%
% de PTV que recibió el 95% de dosis prescrita		99,89 \pm 0,30%
Índice de conformidad		1,10 \pm 1,32%
% Isodosis de prescripción		75,73 \pm 7,97%
Cumplimiento R50 (Nº que cumple, %)		20 (100%)
Cumplimiento D2cm (Nº que cumple, %)		15 (75%)
Número de Arcos		8,69 \pm 1,89
Tiempo de irradiación ("Beam on")		12,03 \pm 3,66

* En un tratamiento se trataron 3 lesiones dentro de un mismo PTV

Tabla 21: características dosimétricas de los tratamientos

1.2 PRECISIÓN DEL TRATAMIENTO

Todas las fracciones de tratamiento se llevaron a cabo mediante IGRT con CBCTs pre y postratamiento.

Se analizaron los CBCT tras el posicionamiento inicial en todas las fracciones (125 fracciones). La media de los desplazamientos de mesa que fueron necesarios, de acuerdo al CBCT inicial, para incluir el GTV en el ITV planificado antes de iniciar la irradiación, fueron: $0,48 \pm 0,84$ cm en vertical, $0,41 \pm 0,45$ cm en longitudinal, y $0,29 \pm 0,29$ cm en lateral. El desplazamiento máximo en vertical fue de 1,5 cm, en longitudinal de 1,20 cm y de 1,8 cm en lateral, para alcanzar la correcta posición del GTV.

Una vez realizados los desplazamientos de mesa necesarios para incluir el GTV en el ITV planificado, se realizó un nuevo CBCT de verificación de acuerdo al protocolo expuesto, y se comprobó en todos los casos la correcta inclusión del GTV en el ITV planificado antes de proceder a iniciar la irradiación.

Tras finalizar la irradiación, se realizó un CBCT siempre que fue posible, para confirmar que el GTV permanecía incluído en el PTV e idealmente en el ITV planificado, a pesar del movimiento intrafracción (mayormente de origen respiratorio). Se analizaron 108 CBCTs realizados tras la administración del tratamiento. En 17 fracciones el CBCT no fue analizado bien por no haber podido

realizarlo por intolerancia del paciente al tiempo prolongado de posicionamiento, o bien por problemas técnicos al fusionar las imágenes con la TC primaria de planificación, o al guardar el estudio (en estos casos se verificó online la inclusión del GTV en el PTV, aunque por no disponer ya de las imágenes, los datos no han sido incluidos en este análisis).

De los 108 CBCTs analizados, la media de los desplazamientos presentados por el GTV fuera del ITV fue de $0,076 \pm 0,102$ cm en vertical, $0,070 \pm 0,086$ cm en longitudinal, y $0,075 \pm 0,144$ cm en lateral. El desplazamiento máximo fue de 0,40 cm en los 3 ejes, salvo para el movimiento lateral que en una fracción fue de 1,20 cm: en esta fracción, el gantry chocó con el tablero sobre el que reposaba la tabla de pulmón y el paciente, que por no estar indexada sufrió un movimiento lateral de 1,2 cm dejando parte del GTV fuera del PTV y de la isodosis de 60 Gy. Excluyendo esta fracción descrita, la máxima desviación del tumor por fuera del ITV fue de 0,4 cm también en el movimiento lateral. En todas las demás fracciones (99,2%) el GTV quedó totalmente incluido en el PTV, por lo que se confirma que para el sistema empleado en nuestra institución (inmovilización, adquisición de imágenes, delimitación de volúmenes y tratamiento mediante IGRT), el margen de ITV a PTV de 0,5 cm fue óptimo.

El tiempo medio de irradiación fue de $12,03 \pm 3,66$ minutos, y el tiempo de ocupación del búnker fue muy variable en función del paciente y experiencia del equipo (rango que osciló entre 30 y 90 min).

2 EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA Y SUBAGUDA .

La toxicidad fue valorada de acuerdo a la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 (<https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>; http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v4.pdf) y las alteraciones en la función respiratoria se evaluaron mediante la escala de toxicidad pulmonar de Timmerman.²⁹⁹

La tolerancia al tratamiento fue excelente, con un cumplimiento de los pacientes del 100%. Únicamente 2 pacientes precisaron analgesia durante el mismo por dolor en hombros, debido al largo tiempo de posicionamiento y patología degenerativa previa. Con un seguimiento medio de $6,39 \pm 3,79$ meses, únicamente se objetivó un caso de toxicidad grado 3 (neumonitis + neumonía / reagudización de EPOC) a las 12 semanas del fin de tratamiento, que precisó ingreso hospitalario, con posteriores reagudizaciones y con atelectasia segmentaria a los 9 meses tras finalizar el tratamiento. Este paciente había recibido tratamiento con SBRT por un tumor central de 4,8 cm adyacente al bronquio principal derecho (ultracentral). No se objetivaron otros pacientes con toxicidad grado ≥ 3 .

La toxicidad más frecuente fue la astenia (4 pacientes, 22%), siendo leve-moderada en 3 pacientes y moderada-intensa en 1 paciente. Si bien no se registraron otras toxicidades desde el punto de vista clínico, la realización de PFR a las ~12 semanas tras finalizar SBRT en 9 de los primeros pacientes tratados, evidenció toxicidad grado 1 (descenso del FVC, FEV1 o DLCO del 10 al 25% respecto al valor basal) en 5 pacientes y grado 2 (descenso 25 al 50% respecto al valor basal) en 1 paciente. En 3 de los 9 pacientes no se objetivó alteración apreciable en las pruebas de función respiratoria tras tratamiento ([Tabla 22](#)). Las medias de los valores en las PFR pre y postratamiento se exponen en la [Tabla 23](#).

POSTRATAMIENTO	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
N= 9	90-75%	50-75%	25-50%	<25%	MUERTE
	Del basal	Del basal	Del basal	Del basal	
FVC	4	1	0	0	0
FEV1	4	1	0	0	0
DLCO SB	6	0	0	0	0

Tabla 22: Incidencia de Toxicidad pulmonar (según la escala de toxicidad pulmonar de Timmerman)

	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO
	N= 18	N=9
FVC	100,23 ±26,74	75,64 ± 15,69
FEV1	85,13±34,23	61,08 ± 15,67
DLCO SB	65,96± 26,69	51,75 ± 18,98
DLCO VA	79,12 ± 27,25	61,54 ± 0,49

Tabla 23: medias de los valores en las PFR pre y post-tratamiento

3 EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Los pacientes cumplimentaron los cuestionarios autoaplicados de calidad de vida antes de recibir la primera fracción de tratamiento y en las sucesivas revisiones, antes de conocer los resultados de las pruebas médicas: semana 6-8, semana 12 y posteriormente cada 3 meses hasta el primer año tras tratamiento.

En la [Tabla 25](#) se puede apreciar la puntuación y variación de las áreas funcionales y de los síntomas generales y específicos para cáncer de pulmón estudiados. Los 18 pacientes completaron los cuestionarios tanto previamente al inicio del tratamiento con SBRT como en la visita de la semana 6-8. Los pacientes con 2 tratamientos de SBRT pulmonar en distinto tiempo (2 pacientes) rellenaron el

cuestionario para cada tratamiento, por lo que se analizaron 20 cuestionarios al inicio del tratamiento, y 19 en la semana 6-8. Un paciente no había alcanzado aún ese tiempo de seguimiento en el momento del análisis. El análisis de la calidad de vida en la semana 12 se ha realizado sobre 13 cuestionarios. De los pacientes que habían alcanzado este tiempo de seguimiento, 2 no pudieron ser evaluados: uno por progresión a distancia y otro por acudir a consulta pasada la semana 12, posponiéndose la evaluación de la calidad de vida al 6º mes postratamiento. Ningún paciente rechazó participar en la evaluación del impacto en la calidad de vida mediante estos cuestionarios.

3.1 INICIO DEL TRATAMIENTO (BASAL):

Los valores basales de los pacientes incluídos en este análisis reflejaron una mejor puntuación en todas las áreas funcionales y en todos los síntomas salvo en el estreñimiento, respecto los valores de referencia de la prueba en población europea con cáncer de pulmón en estadio I y II,²⁰⁶ con diferencias de medias de hasta más de 10 puntos ([Tabla 24](#)).

El análisis de los cuestionarios de vida QLQ-C30 y QLQ-LC13 al inicio de tratamiento (línea base) evidenció que los pacientes partían de valores basales ≤ 70 puntos en la valoración de su estado global de salud, estando el resto de las áreas

funcionales mejor preservadas. El síntoma más frecuentemente referido fue la tos, alcanzando 28,07 puntos, seguido de astenia, estreñimiento e insomnio (Tabla 25).

Constructos QLQ-C30	Población de este estudio n= 20 (Media \pm SD)	Población de referencia EORTC (Media \pm SD)
Calidad de vida global	67,5 \pm 23,24	52,1 \pm 25,9
Función física	77,67 \pm 20,55	
Función de rol	89,17 \pm 16,47	64,9 \pm 35,8
Función emocional	74,58 \pm 25,86	66,3 \pm 26,4
Función cognitiva	87,50 \pm 15,17	81,5 \pm 21,8
Función social	90,83 \pm 17,5	71,0 \pm 30,3
Astenia	21,11 \pm 19,04	38,6 \pm 28
Náuseas / vómitos	3,33 \pm 8,72	8,6 \pm 19,2
Dolor	18,33 \pm 29,57	28,3 \pm 31
Disnea	8,33 \pm 14,81	42,7 \pm 34,4
Insomnio	21,67 \pm 31,11	31,6 \pm 33,9
Pérdida de apetito	20,00 \pm 31,34	24,1 \pm 33,7
Estreñimiento	21,67 \pm 31,11	15,0 \pm 26,9
Diarrea	8,33 \pm 14,81	6,7 \pm 17,1
Dificultades financieras	3,33 \pm 14,91	16,5 \pm 28,1

La mayor puntuación en calidad de vida global y en las áreas funcionales representa mejor calidad de vida global o nivel de funcionalidad, mientras que una mayor puntuación en los síntomas, indica mayor severidad de éstos.

Tabla 24: Puntuaciones basales para los constructos del QLQ-C30 en la población de este estudio, y en la población de referencia europea de acuerdo con la EORTC²⁰⁶

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

CONSTRUCTOS QLQ-C30 Y QLQ-LC13	PUNTUACIÓN BASAL (Media ± SD) n=20	SEMANA 6-8 (Media ± SD) n=19	SEMANA 12 (Media ± SD) n=13	P (test Friedman)		
				Inicio - 6/8sem	Inicio - 12 sem	6/8sem -12sem
QLQ-C30:						
Calidad de vida global	67,5 ± 23,24	64,91 ± 25,70	60,42 ± 31,00	0,593	0,317	0,18
Función física	77,67 ± 20,55	75,09 ± 22,86	75,90 ± 27,15	0,593	0,705	0,317
Función de rol	89,17 ± 16,47	91,23 ± 17,89	76,92 ± 39,40	0,414	0,414	0,083
Función emocional	74,58 ± 25,86	74,12 ± 27,34	68,06 ± 34,79	0,763	0,739	0,48
Función cogintiva	87,50 ± 15,17	82,46 ± 20,39	77,78 ± 29,59	0,102	0,083	0,157
Función social	90,83 ± 17,5	92,11 ± 15,08	81,94 ± 31,35	0,414	0,317	0,317
Astenia	21,11 ± 19,04	31,58 ± 27,28	38,89 ± 33,79	0,013	0,002	0,705
Náuseas / vómitos	3,33 ± 8,72	6,14 ± 14,92	11,54 ± 24,89	0,564	0,317	0,083
Dolor	18,33 ± 29,57	18,42 ± 19,95	16,67 ± 26,35	0,782	1	1
Disnea	8,33 ± 14,81	10,53 ± 19,41	17,95 ± 29,24	0,655	0,317	0,083
Insomnio	21,67 ± 31,11	22,81 ± 38,57	23,08 ± 39,40	1	0,655	0,046
Pérdida de apetito	20,00 ± 31,34	19,30 ± 35,69	30,77 ± 39,58	1	0,257	0,083
Estreñimiento	21,67 ± 31,11	22,81 ± 33,43	19,44 ± 33,21	0,739	0,083	1
Diarrea	8,33 ± 14,81	7,02 ± 17,84	2,78 ± 9,62	1	0,317	1
Dificultades financieras	3,33 ± 14,91	8,77 ± 26,86	16,67 ± 33,33	0,157	1	0,317
QLQ-LC13:						
LC Disnea	18,30 ± 17,10	20,99 ± 22,83	27,35 ± 27,07	0,317	0,655	0,414
LC Tos	28,07 ± 22,94	24,56 ± 15,08	35,90 ± 25,32	0,48	0,059	0,257
LC Hemoptisis	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	2,56 ± 9,25	-	0,317	0,317
LC sequedad de boca	5,00 ± 12,21	3,51 ± 15,29	12,82 ± 21,68	0,564	0,157	0,083
LC Disfagia	10,00 ± 15,67	10,53 ± 15,92	15,38 ± 17,30	1	0,655	0,317
LC Neuropatía periférica	11,67 ± 27,09	8,77 ± 21,78	7,69 ± 14,62	0,655	1	1
LC Alopecia	3,33 ± 14,91	7,02 ± 21,02	2,56 ± 9,25	0,564	0,317	0,157
LC Dolor torácico	8,33 ± 14,81	15,79 ± 20,39	15,38 ± 22,01	0,157	0,414	0,564
LC Dolor en brazos	18,33 ± 20,16	14,04 ± 23,08	17,95 ± 22,01	0,317	0,655	0,317
LC Dolor otros	20,00 ± 31,34	14,04 ± 20,23	20,51 ± 28,99	0,655	0,655	0,157

Tabla 25: constructos valorados previamente al inicio del tratamiento, en la semana 6-8 y en la semana 12, según el cuestionario QLQ-C30 y su módulo específico para cáncer de pulmón QLQ-LC13.

3.2 SEMANA 6-8

El análisis de los cuestionarios completados en la semana 6-8 respecto los cuestionarios basales reveló un empeoramiento estadísticamente significativo de la astenia ($p=0,013$), sin otras alteraciones apreciables. Ni la calidad de vida global ni las dimensiones funcionales estudiadas (función física, cognitiva, emocional, social y de rol) se vieron afectadas significativamente. Pequeñas diferencias de medias de entre 5 y 10 puntos, no estadísticamente significativas, se apreciaron en el área cognitiva, problemas financieros y dolor torácico (empeoraron) y se objetivó mejoría en la puntuación del “dolor en otras localizaciones”.

3.3 SEMANA 12

A las 12 semanas tras finalizar el tratamiento, el análisis objetivó nuevamente empeoramiento estadísticamente significativo respecto al estado basal de la astenia ($p=0,002$) (sin cambios significativos desde la semana 6-8, $p=0,7$). No se objetivaron otras alteraciones estadísticamente significativas, si bien la función cognitiva, el estreñimiento y especialmente la tos ($p=0,059$) se aproximaban a la significación estadística. Ni la calidad de vida global ni el resto de las áreas funcionales estudiadas (función física, emocional, social y de rol) se vieron afectadas significativamente.

Diferencias moderadas en las medias de las puntuaciones (10-20 puntos), no estadísticamente significativas, se objetivaron en la función de rol, la astenia, pérdida de apetito y problemas financieros.

Pequeñas diferencias, con una diferencia de medias de entre 5 y 10 puntos, tampoco estadísticamente significativas, se apreciaron en la calidad de vida global, función emocional, función cognitiva y función social (empeoraron) así como en los siguientes síntomas: náuseas-vómitos, disnea, diarrea, tos, sequedad de boca, disfagia y dolor torácico.

3.4 SEMANA 12 VERSUS SEMANA 6-8

Cuando se compara el resultado de los cuestionarios completados en la semana 6-8 con los completados en la semana 12, el único parámetro que empeora significativamente es el insomnio ($p=0.046$) y se aproximan a la significación estadística: el empeoramiento en la función de rol, náuseas-vómitos, disnea, la pérdida de apetito y la sequedad de boca.

4 ANÁLISIS DEL TAMAÑO, SUV_{max} Y VMT EN LA 18F-FDG PET/TC

La evaluación de los hallazgos en las 18F-FDG PET/TC basales (planificación), y en los diferentes momentos de medida tras tratamiento, se expone detalladamente en las [Tabla 26](#) a [Tabla 30](#) y en las [Figura 40](#).

18F-FDG PET/TC			
PLANIFICACIÓN	TAMAÑO	SUV _{max}	VMT
N=22			
Número nódulos evaluable	22	22	19
Media ± SD (mm/ / cc)	23,07 ± 9,88	11,54 ± 7,83	10,69 ± 17,50
Nº nódulos con SUV _{max} >5		18 (81,82%)	

Tabla 26: Hallazgos en la 18F-FDG PET/TC de planificación

18F-FDG PET/TC PRECOZ N=20	TAMAÑO	SUVmax	VMT
Número nódulos evaluable	20	20	16
Media \pm SD (mm/ / cc)	21,10 \pm 9,47	9,18 \pm 5,92	8,43 \pm 12,47
Nº nódulos con: (% de evaluables)			
Reducción	11 (55%)	13 (65%)	12 (75%)
Reducción significativa*	3 (15%)	9 (45%)	8 (50%)
Sin cambios	7 (35%)	0	0
Aumento	2 (10%)	7 (35%)	4 (25%)
SUVmax >5		12 (60%)	

Tabla 27: Hallazgos en la 18F-FDG PET/TC Precoz (a las 24-96 horas) y variación del tamaño, SUVmax y VMT respecto los valores en la 18F-FDG PET/TC de planificación

***Reducción significativa:**

- Tamaño: reducción > 30 %
- SUVmax: reducción > 30%
- VMT: reducción > 29,7%

18F-FDG PET/TC a las 8-10 semanas N=21	TAMAÑO	SUVmax	VMT
Número nódulos evaluable	18	20	17
Media \pm SD (mm / /cc)	15,08 \pm 8,48	4,14 \pm 3,79	1,25 \pm 1,94
Nº nódulos con: (% de evaluables)			
Reducción	16 (76%)	19 (95%)	16 (94%)
Reducción significativa*	9 (50%)	15 (75%)	15 (88%)**
Sin cambios	2 (11%)	0	0
Aumento	0	1 (5%)	1 (5%)
SUVmax >5		5 (25%)	

Tabla 28: Hallazgos en la 18F-FDG PET/TC a las 8-10 semanas y variación del tamaño, SUVmax y VMT respecto los valores en la 18F-FDG PET/TC de planificación

***Reducción significativa:**

- Tamaño: reducción > 30 %
- SUVmax: reducción > 30%
- VMT: reducción > 29,7% (** en 6 nódulos VMT = 0)

18F-FDG PET/TC a los 4-5 meses N=16	TAMAÑO	SUVmax	VMT
Número nódulos evaluable	13	12	11
Media \pm SD (mm/ / cc)	12,23 \pm 9,64	2,03 \pm 1,98	0,49 \pm 1,16
Nº nódulos con: (% de evaluables)			
Reducción	12 (92%)	10 (83%)	10 (90%)
Reducción significativa*	8 (61%)	10 (83%)	10 (90%)**
Sin cambios	1 (7%)	0	0
Aumento	0	2 (16%)	1 (0,09%)
SUVmax >5		1 (0,8%)	

Tabla 29: Hallazgos en la 18F-FDG PET/TC a los 4-5 meses y variación del tamaño, SUVmax y VMT respecto los valores en la 18F-FDG PET/TC de planificación

***Reducción significativa:**

- Tamaño: reducción > 30 %
- SUVmax: reducción > 30%
- VMT: reducción > 29,7% (** en 8 nódulos VMT = 0)

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario;
resultados preliminares

CAMBIOS EN Tamaño	PLANIFICACIÓN (BASAL)	PRECOZ 24-96 hs	8-10 semanas	4-5 meses
Media \pm SD (mm)	23,07 \pm 9,88	21,10 \pm 9,47	15,08 \pm 8,48	12,23 \pm 9,64
Mediana	22,00	20,00	15,50	14
(rangoQ1-Q3) en (mm)	[16,25 - 27,90]	[15,00 – 25,25]	[9,87-20]	[0-20]

CAMBIOS EN SUV _{max}	PLANIFICACIÓN (BASAL)	PRECOZ 24-96 hs	8-10 semanas	4-5 meses
Media \pm SD	11,54 \pm 7,83	9,18 \pm 5,92	4,14 \pm 3,79	2,03 \pm 1,98
Mediana	9,70	7,45	3,13	1,8
(rangoQ1-Q3)	[5,60 - 14,15]	[4,05 – 13,63]	[2,27 – 4,85]	[0 – 3,23]

CAMBIOS EN VMT	PLANIFICACIÓN (BASAL)	PRECOZ 24-96 hs	8-10 semanas	4-5 meses
Media \pm SD	10,69 \pm 17,50	8,43 \pm 12,47	1,25 \pm 1,94	0,49 \pm 1,16
Mediana	5,50	3,40	0,25	0
(rangoQ1-Q3)	[2,29 - 11,10]	[0,67 – 9,15]	[0-1,6]	[0-0,2]

Tabla 30: Evolución de los cambios en tamaño, SUV_{max} y VMT en las 18F-FDG PET/TC.

4.1 EVOLUCIÓN DEL TAMAÑO, SUV_{max} Y VMT EN LAS 18F-FDG-PET/TC TRAS TRATAMIENTO

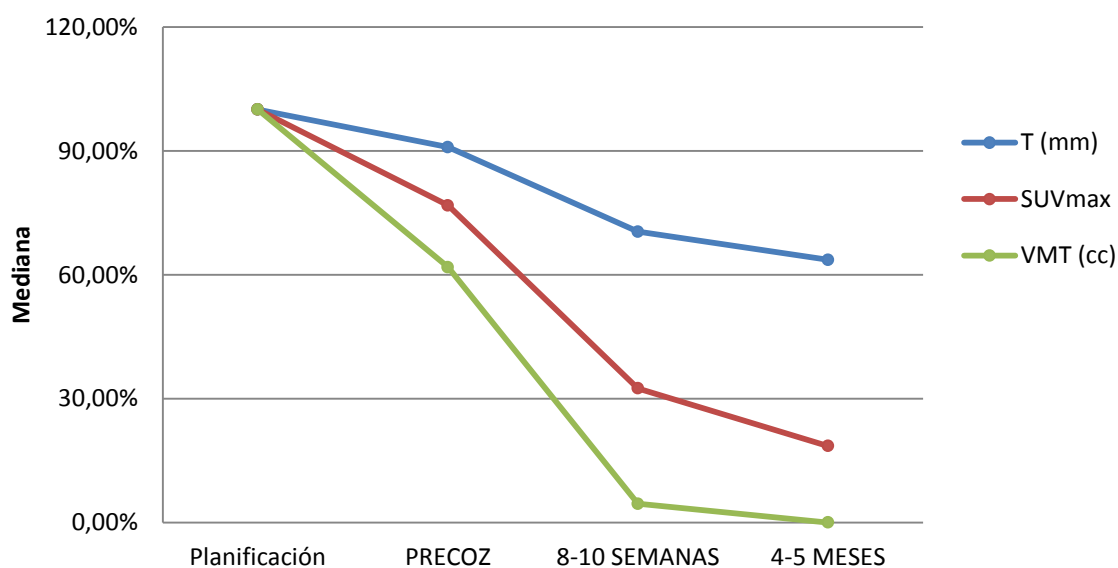


Figura 40: evolución de las medianas del tamaño, SUV_{max} y VMT tras tratamiento en las sucesivas 18F-FDG-PET/TC

4.1.1 18F-FDG-PET/TC “PRECOZ”

Tras 24-96 horas de finalizar el tratamiento se realizó 18F-FDG PET/TC (18F-FDG PET/TC “precoz”), para valorar la existencia de cambios morfo-funcionales. Se evaluaron 20 nódulos (90% de los nódulos tratados). Los hallazgos se exponen en la [Tabla 27](#), [Tabla 30](#) y [Figura 40](#).

La valoración del tamaño fue posible en todos los nódulos. La 18F-FDG PET/TC precoz mostró disminución del tamaño $> 30\%$ (respuesta parcial de acuerdo a RECIST) en 3 (15%) nódulos; 2 nódulos (10%) presentaron discreto aumento de tamaño (del 4,17 y 9,09% respectivamente); los demás nódulos disminuyeron su tamaño en $< 30\%$ o no se modificaron.

El SUVmax se pudo evaluar en todos los nódulos. La valoración metabólica objetivó descenso $>30\%$ del SUVmax en 9 (45%) nódulos, y menor del 30% en 4 nódulos. En 7 (35%) nódulos el valor del SUVmax empeoró en este primer estudio. En este estudio "precoz", el SUVmax superaba el valor de 5 (SUVmax > 5) en 12 (60%) nódulos.

En cuanto al VMT, no fue posible medirlo por problemas técnicos en 4 pacientes. De los 16 nódulos evaluables, 8 (50%) presentaron descenso $> 29,7\%$ y otros 4 (25%) presentaron descenso $< 29,7\%$. En 4 (25%) pacientes el VMT aumentó, todos ellos con incremento también del SUVmax.

4.1.2 18F-FDG-PET/TC A LAS 8-10 SEMANAS

Se realizó 18F-FDG PET/TC a las 8-10 semanas tras finalizar el tratamiento para evaluar la evolución de 21 nódulos (95%). El paciente restante no había alcanzado todavía ese seguimiento. Los resultados se exponen en la [Tabla 28](#) y [Tabla 30](#) y en

la [Figura 40](#). De estos 21 nódulos, sólo se pudo evaluar el tamaño en 18 de ellos, y el SUVmax y el VMT en 20 y 17 nódulos respectivamente. El motivo para no poder evaluarlos fue mayoritariamente los cambios postratamiento, que dificultaban las medidas o, en ocasiones, problemas técnicos.

Los hallazgos en esta 18F-FDG PET/TC mostraron disminución del tamaño >30% (respuesta parcial de acuerdo a RECIST) en 9 nódulos (50%) y ninguno presentó aumento del tamaño. En otros 7 (39%) nódulos se objetivó reducción <30% respecto al tamaño en el estudio pretratamiento, y 2 (11%) no se modificaron.

La valoración metabólica objetivó descenso >30% del SUVmax en 15 (75%) nódulos, y <30% en 4 (20%) nódulos. Un nódulo presentó un aumento del 1.10% del SUVmax respecto al pretratamiento. No hubo otros nódulos con aumento del SUVmax. El SUVmax superaba el valor de 5 ($SUV_{max} > 5$) en 5 (25%) nódulos, 3 de ellos en el mismo paciente, por lo que se objetivó $SUV_{max} > 5$ en 3 pacientes: en el paciente con 4 nódulos y en otros 2 pacientes con diseminación a distancia ya en este estudio.

En cuanto al VMT, fue posible evaluarlo en 17 nódulos. Éste disminuyó >29,7% en 15 (88%) nódulos, y <29,7% en 1 nódulo. En 6 (35%) nódulos el VMT fue 0cc. En 1 paciente el VMT aumentó, siendo = 1,2cc (VMT pretratamiento = 0,5cc), con disminución del SUVmax del 20,45% respecto el valor pretratamiento.

4.1.3 CONTROLES POSTERIORES CON 18F-FDG PET/TC

El control evolutivo con 18F-FDG PET/TC a los 4-5 meses (124 ± 27 días) tras el fin del tratamiento se realizó para 16 nódulos, si bien únicamente 1 de los 4 nódulos tratados en el mismo paciente pudo ser valorado (tanto en tamaño como en actividad metabólica) debido a los cambios postratamiento. Los resultados para los 13 nódulos evaluables se exponen en las [Tabla 29](#), [Tabla 30](#), y en la [Figura 40](#), y fueron:

- disminución $>30\%$ del tamaño respecto al estudio pre-tratamiento en 8 (61,5%) nódulos, disminución $<30\%$ en otros 4 (30,8%) nódulos, y uno (7,7%) no modificó su tamaño. Ningún nódulo presentó crecimiento respecto al tamaño previo al tratamiento, ni respecto a controles previos.
- SUVmax: no fue posible valorarlo en 1 paciente. Se objetivó disminución del SUVmax $>30\%$ en 10 (83%) nódulos. En 2 (16%) nódulos se objetivó empeoramiento del mismo. Un nódulo presentó en este control SUVmax > 5 (SUVmax = 6), siendo SUVmax = 16 en el estudio previo para este nódulo. Ningún otro nódulo en este estudio presentó SUVmax > 5
- VMT: en 2 nódulos el VMT no fue evaluable. En este control, el VMT fue indetectable (0 cc con SUVmax $> 2,5$) en 8 (72,7%) nódulos; otros 2 nódulos presentaron mejoría respecto al basal $>29,7\%$, por lo que en total 10 (90,9%)

nódulos presentaban caída >29,7% respecto estudio pre-tratamiento; en el paciente restante el VMT aumentó de 0 a 0,4cc.

4.2 CAMBIOS EN LA 18F-FDG-PET/TC SEGÚN INFORMACIÓN HISTOLÓGICA

La valoración de los cambios morfo-funcionales en nódulos con diagnóstico de adenocarcinoma versus carcinoma escamoso, y en nódulos con confirmación histológica versus sin ésta, se muestran en las [Tabla 31](#) y [Tabla 32](#), si bien se muestran únicamente con intención descriptiva, sin poder elaborar análisis comparativos ni conclusiones a raíz de estos datos.

Cambios según HISTOLOGÍA (N=10)	PRECOZ		8-10 semanas		4-5 meses	
	ADENOCARCINOMA n=5	ESCAMOSO n=5	ADENOCARCINOMA n=4	ESCAMOSO n=5	ADENOCARCINOMA n=1	ESCAMOSO n=4
TAMAÑO ↓ >30%	0	1	1	3	1	3
SUVmax ↓ >30%	2	5	4	5	1	4
VMT ↓ >29,7%	2	4	4	5	1	4

Tabla 31: Cambios en las 18F-FDG PET/TC tras tratamiento vs 18F-FDG PET/TC de planificación, según histología

Cambios según	PRECOZ	8-10 semanas	4-5 meses
---------------	--------	--------------	-----------

CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA N=22	CON HISTOLOGÍA	SIN HISTOLOGÍA	CON HISTOLOGÍA	SIN HISTOLOGÍA	CON HISTOLOGÍA	SIN HISTOLOGÍA
	n=11	n=11	n=10	n=8	n=7	n=6
TAMAÑO ↓ >30%	1	2	5	4	5	3
SUVmax ↓ >30%	7	2	10	5	6	4
VMT ↓ >29,7%	7	1	10	5	6	4

Tabla 32: Cambios en las 18F-FDG PET/TC tras tratamiento vs 18F-FDG PET/TC de planificación, según confirmación histológica

Destaca que todos los nódulos con carcinoma escamoso estudiados en este trabajo muestran respuesta metabólica precoz (100% disminuye significativamente el SUVmax a las pocas horas del tratamiento con SBRT), mientras que sólo 2 pacientes de los 5 con adenocarcinoma tienen esta respuesta inicial ([Tabla 31](#)).

A diferencia de los pacientes con diagnóstico histológico, que presentan respuesta metabólica en alto porcentaje, no ocurre lo mismo en los pacientes sin confirmación histológica estudiados, en los que el porcentaje de pacientes con respuesta significativa morfo-funcional no supera el 66%. ([Tabla 32](#)).

5 ANÁLISIS DEL CONTROL LOCORREGIONAL Y A DISTANCIA

5.1 CONTROL LOCORREGIONAL

Ningún paciente presentó sospecha radiológica de recaída / progresión del nódulo tratado, ni de recaída regional, tras un seguimiento medio de $6,39 \pm 3,79$ meses.

5.2 PROGRESIÓN A DISTANCIA

En 2 pacientes se evidenciaron metástasis a distancia ya en el estudio 18F-FDG PET/TC "precoz" (óseas y hepáticas en una paciente con adenocarcinoma de sigma sincrónico, y otro paciente metástasis pulmonares múltiples bilaterales). En ambos pacientes habían transcurrido 2 meses desde la 18F-FDG PET/TC de planificación.

5.3 SUPERVIVENCIA

Tras un seguimiento medio de $6,39 \pm 3,79$ meses, 17 pacientes se hallaban vivos, 15 de ellos sin evidencia de progresión; un paciente falleció a los 3 meses de terminar el tratamiento con SBRT, por motivo no relacionado con su enfermedad ni con el tratamiento (desnutrición proteica grave, deshidratación, insuficiencia renal, acidosis metabólica y fallo multiorgánico).

IX. DISCUSIÓN

1 IMPLEMENTACIÓN DE LA TÉCNICA

El objetivo principal de este trabajo ha sido la implementación de tratamientos con SBRT torácica en el servicio de Oncología Radioterápica para el tratamiento del cáncer de pulmón en estadio precoz y de nódulos pulmonares de difícil diagnóstico histológico y con alta probabilidad de malignidad, en ausencia de enfermedad extratorácica activa. La justificación de este estudio se basa en la necesidad de implementar esta técnica, a pesar de no disponer de TC-4D ni de tecnología que permita sincronizar la administración del tratamiento con el ciclo respiratorio, por ser en la actualidad el tratamiento de elección cuando los pacientes son inoperables, de alto riesgo quirúrgico, o cuando rechazan cirugía.

El 20% de los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón se diagnostica en estadios iniciales.³⁷¹ La supervivencia a 5 años aún para estos estadios es pobre, siendo del 60-80% para estadios I y del 40-50% para los estadios II.³⁷² El tratamiento de elección es la lobectomía, que conlleva una mortalidad perioperatoria del 2-4% en pacientes con moderada comorbilidad asociada y hasta del 17% en el caso de pacientes con alto riesgo quirúrgico.³⁷³ Dado que el cáncer de pulmón predomina en ancianos con comorbilidades asociadas, hasta un 25% de los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón en estadio I son inoperables o rechazan la cirugía. La necesidad de una alternativa a la cirugía para pacientes con CPNM en estadio I es evidente. En US se ha evidenciado que el número de

pacientes que no reciben tratamiento local por CPNM precoz aumentó entre 1998 y 2007, disminuyendo el uso de la cirugía del 75,2% al 67,3% a pesar del uso de cirugía menos invasiva como es la toracoscopia videoasistida (VATS).³⁷⁴ En pacientes inoperables, la RT convencional ya demostró lograr mejor supervivencia que el tratamiento de soporte⁹⁶ y más recientemente, la introducción de la SBRT como nueva opción terapéutica ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes ancianos, disminuyendo el porcentaje de pacientes que no reciben tratamiento curativo al tiempo que permanece constante el porcentaje de pacientes que se somete a cirugía.^{104,375} La SBRT ofrece un control local a 3 años cercano al 90% y una supervivencia global a 3 años superior al 50% en pacientes con cáncer de pulmón en estadios iniciales (estadio I o II) inoperables^{283,307,313,376} o de alto riesgo quirúrgico.³⁷⁷ La creciente evidencia de óptimos resultados con un perfil de toxicidad bajo, la ha convertido en el tratamiento estándar para estos pacientes y su aplicación se ha extendido rápidamente hasta ser considerada en la actualidad el tratamiento de elección para ellos.

La implementación de esta técnica ha sido progresiva desde las publicaciones de los centros pioneros en 1995 y 1998^{275,378} y sigue un ritmo vertiginoso en los últimos años. Ya en 2010, de acuerdo a una encuesta realizada en US, el 57% de los médicos que respondieron realizaba SBRT torácica,¹¹² y en Italia en 2009 el 41% de los centros que respondieron la encuesta la administraba.³⁷⁹ Los avances

tecnológicos desde su nacimiento hasta ahora son muy acusados pero los resultados en cuanto a control de la enfermedad no han variado significativamente siempre que la DBE al PTV supere los 100 Gy y se sigan esquemas riesgo-adaptados. De hecho, los buenos resultados obtenidos con SBRT en las series iniciales han sido reproducidos de forma consistente en estudios retrospectivos y prospectivos, incluso independientemente de la tecnología empleada para la aplicación de la SBRT y de los centros y años en los que se ha llevado a cabo el tratamiento, confirmando que estos resultados se pueden obtener en la práctica clínica diaria incluso fuera de ensayo clínico.²⁸⁹

Teniendo todo ésto en cuenta, cuando el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico San Carlos fue dotado de un acelerador lineal con capacidad para realizar tratamientos con VMAT e IGRT mediante CBCT, se hizo necesario explorar la posibilidad de realizar tratamientos de SBRT de alta complejidad y precisión. En el HCSC, tras el éxito alcanzado en la implementación de la SBRT para CPNM en estadios iniciales, la previsión es utilizar esta misma técnica para el tratamiento de oligometástasis pulmonares, donde la SBRT ha emergido también con fuerza como alternativa a la cirugía, y se prevé implementar la SBRT gradualmente en otras localizaciones: vértebra, hígado, suprarrenales, etc.

La primera localización a tratar mediante SBRT que se ha implementado en este hospital ha sido la pulmonar, debido fundamentalmente a la evidencia publicada

sobre su eficacia en el cáncer de pulmón en estadios iniciales, que la ha convertido en el tratamiento de elección en pacientes inoperables y de alto riesgo quirúrgico. La SBRT sobre lesiones pulmonares tiene varias características que la convierten en una de las localizaciones más complicadas a tratar, entre las que destacan en primer lugar, que el algoritmo de cálculo a emplear en la planificación del tratamiento debe poder corregir por heterogeneidad dado que el tórax es un medio altamente heterogéneo (aire- partes blandas- hueso), y en segundo lugar que el pulmón es un órgano sujeto a los movimientos del ciclo respiratorio.

La importancia que tiene que el algoritmo de cálculo utilizado en la planificación sea capaz de tener en cuenta la heterogeneidad tisular, está en estrecha relación con la DBE mínima que debe recibir el PTV para lograr los resultados esperados. El ensayo RTOG 0236 utilizó dosis de prescripción de 60 Gy en 3 fracciones, realizándose el cálculo “para medios homogéneos”, pero cuando se calculó la dosis equivalente para “medios heterogéneos” ésta era 54 Gy en 3 fracciones, lo que indica la magnitud del efecto de utilizar algoritmos de cálculo distintos.³⁵⁷ Los resultados de control local y supervivencia empeoran cuando la DBE para $\alpha/\beta = 10$ es <100 Gy,^{284,285,287,288,313,380} por lo que el correcto cálculo y la posterior validación del tratamiento en máquina con placa radiocrómica y un completo control de calidad por parte de Física Médica es imprescindible antes de dar por concluida la aceptación del tratamiento. En nuestra institución se ha utilizado un algoritmo de

cálculo con corrección de heterogeneidades (convolución / superposición); la DBE mínima prescrita ha sido ≥ 100 Gy en todos los tratamientos y la DBE mínima administrada al ITV ha superado 110 Gy. Este dato cumple satisfactoriamente las recomendaciones de prescripción de dosis mínima, como también han cumplido el resto de parámetros dosimétricos, pudiendo concluir que la dosimetría realizada ha sido de buena calidad.

El control del movimiento respiratorio también ha cumplido los requisitos necesarios a pesar de que el HCSC no dispone de sistemas de última tecnología, como queda demostrado al haberse logrado administrar el tratamiento planificado sobre la lesión en el 99,2% de las fracciones, de acuerdo a la evaluación de los CBCT tras cada fracción. La inclusión del GTV en el PTV planificado se ha cumplido en >95% de los tratamientos, cumpliendo así un requisito instaurado por la RTOG (RTOG 0618). Además, en el 95% de los nódulos tratados el SUVmax había disminuído a las 8-10 semanas tras tratamiento, y a los 4-5 meses sólo 1 nódulo de 12 evaluados presentaba SUVmax > 5, y el VMT se había reducido significativamente en 10 de los 11 nódulos evaluados (siendo VMT = 0 en 8 de 11 nódulos), lo que indirectamente también aporta información sobre la precisión del tratamiento. El motivo de la pérdida de precisión en 1 fracción ya se ha comentado previamente, y en resumen obedece a un error en el posicionamiento al desindexar los mecanismos de inmovilización de la mesa de tratamiento. Este error nos llevó a

modificar la actitud en caso de choques de gantry con la mesa o mecanismos de inmovilización.

Entre las principales diferencias que podrían considerarse a priori "defectos técnicos" frente a centros tecnológicamente "mejor dotados" merece especial mención el simulador TC AcQsim de Philips, de 13 años de antigüedad y por tanto incapaz de hacer estudios TC-4D. Además, por calentamiento del tubo de rayos X, no permitía realizar estudios con corte de adquisición cada $< 3\text{mm}$ en un recorrido amplio, por lo que fue preciso realizar únicamente cortes cada 2mm en el área de tratamiento y el resto de la adquisición del tórax se realizó cada 3-5mm. Esta heterogeneidad de espesores ("TC Híbridos") dificultó el uso de determinados softwares útiles en el control de calidad y verificación de dosis del tratamiento. Otra limitación debida al simulador TC fue descartar el utilizar como alternativa al TC-4D la TC lenta porque no se logró obtener la calidad de imagen suficiente para la delimitación del ITV y la planificación. Para solventar el problema, la decisión fue, con la colaboración del servicio de Medicina Nuclear, realizar en el equipo 18F-FDG PET/TC, de características técnicas claramente superiores, no sólo la adquisición de TC en respiración libre y apnea (con contraste en los casos necesarios), y la adquisición PET, sino también la adquisición de TC en espiración mantenida, todos ellos con cortes cada 2,5mm (adquisición y reconstrucción) para después fusionar todos estos estudios con la TC primaria realizada previamente en

nuestro simulador en respiración libre. Debido a problemas de choque de los dispositivos de inmovilización con el gantry del equipo PET/TC (más estrecho que el de nuestro simulador (70cm vs. 84cm), fue preciso aprender a elegir cuidadosamente el arco abdominal a utilizar en cada paciente, confeccionar adecuadamente los colchones de vacío, colocar los brazos en determinadas posiciones cómodas pero funcionales, etc. La decisión de no utilizar las imágenes obtenidas en el equipo de 18F-FDG PET/TC como “TC primaria” para planificar sobre ella y de esta manera evitar realizar estudios en el simulador AcQsim fue debida a varios motivos:

1. *Por organización:* el equipo 18F-FDG PET/TC del servicio de Medicina Nuclear estaba altamente solicitado para realizar estudios diagnósticos asistenciales y el tiempo disponible para estudios de planificación era limitado. Si bien por radioprotección del personal sanitario (médicos y técnicos que confeccionan los dispositivos de inmovilización), y para ahorrar tiempo en Medicina Nuclear podrían haberse confeccionado los dispositivos de inmovilización en el servicio de Oncología Radioterápica y después citar al paciente para el estudio 18F-FDG PET/TC, aún quedaba la presión de no tener tiempo suficiente en caso de tener que repetir adquisiciones (si por ejemplo el paciente se mueve, si no entra por el Gantry y hay que repetir los dispositivos de inmovilización, o si el tumor no se visualiza correctamente en

el área estudiada durante la inspiración o la espiración, etc.). Además, ya que para la adquisición de la TC primaria siempre ha estado presente el médico responsable y cuando ha sido posible también el radiofísico, el realizar la TC primaria en Medicina Nuclear habría conllevado mayor tiempo y necesidad de sincronización entre medicina nuclear, médicos, físicos y técnicos de ambos servicios.

2. *Por control de calidad:* si bien este equipo 18F-FDG PET/TC se utiliza frecuentemente para planificar tratamientos de RT externa (tumores de cabeza y cuello, recto, ginecológicos, pulmón, etc.), los requisitos de control de calidad en los tratamientos de SBRT son más exigentes, lo que conlleva un estricto control por parte de Física Médica incluso con curvas de calibración del TC con maniquí específico en repetidas ocasiones para asegurar el estado idóneo del TC. Esta calibración es más difícil asegurarla en otro equipo al que Física Médica tiene menos tiempo de acceso, por lo que la recomendación de éstos fue utilizar el simulador TC AcQsim del servicio de Oncología Radioterápica para la adquisición de la TC primaria.

La mayoría de las guías publicadas para la realización de SBRT hacen referencia a la preferencia de utilizar TC-4D y técnicas de sincronización del movimiento respiratorio con el tratamiento, pero no descartan la opción de utilizar otras técnicas para valorar el movimiento del tumor con la respiración. En el Servicio de

Oncología Radioterápica del HCSC ha sido posible la implementación de la SBRT torácica mediante una cuidadosa adquisición de imágenes en distintas fases del ciclo respiratorio y en distintos ciclos respiratorios, para todos los pacientes, así como mediante una cuidadosa delimitación del volumen a tratar y la evaluación de los CBCTs previamente a iniciar la administración de cada sesión. La fusión de imágenes PET ayudó a la delimitación del GTV tanto para la valoración de los límites de la lesión (atelectasias o “colas” en la periferia de la lesión) como para valorar el movimiento de la lesión y asistir a la delimitación del ITV, pero en todo momento se tuvo en cuenta que la imagen PET no se considera buen indicador del movimiento global que realiza la lesión durante el movimiento respiratorio, ya que estudios comparando la imagen PET con la imagen en TC-4D así lo indican.³⁸¹ Además, la fusión con PET no es práctica habitual para la delimitación del GTV en SBRT pulmonar y su valor aún está por establecer, sin que existan prácticamente en la literatura estudios relevantes que orienten a su utilidad.³⁸² En esta serie todos los pacientes han sido planificados con fusión de PET en posición de tratamiento, y se prevé analizar su utilidad en un futuro próximo cuando haya un mayor número de pacientes tratados. Además se estudiará el posible valor pronóstico de parámetros volumétricos o de textura en la PET de planificación puesto que recientemente se han publicado datos relevantes y contrapuestos sobre el posible valor pronóstico del VMT, TLG y de la heterogeneidad (textura) pretratamiento, la mayoría a favor de su utilidad como marcador pronóstico.^{156,383–387}

Para la correcta administración de tratamientos de SBRT, la IGRT tiene un papel fundamental, al permitir asegurar la precisión en la administración del tratamiento. En el HCSC se protocolizó la realización de un primer CBCT sobre el que se realizaron los desplazamientos de mesa hasta alcanzar la posición de la lesión que se había planificado, y un segundo CBCT tras realizar los desplazamientos para confirmar que tras éstos, y en nuevos ciclos respiratorios, la lesión a tratar estaba completamente incluida en el ITV planificado. En los CBCT iniciales la media de los desplazamientos necesarios para incluir el GTV en el ITV planificado fue $0,48 \pm 0,84\text{cm}$ en vertical, $0,41 \pm 0,45\text{cm}$ en longitudinal, y $0,29 \pm 0,29\text{cm}$ en lateral. Sin embargo el desplazamiento máximo en vertical fue de 1,5 cm, en longitudinal de 1,20cm y de 1,8cm en lateral, para alcanzar la correcta posición del GTV, por lo que de manera similar a lo publicado por otras instituciones, a pesar de los sistemas utilizados para la inmovilización, la IGRT resulta imprescindible.

El CBCT realizado tras la administración del tratamiento evidenció la correcta inclusión del GTV en el PTV planificado en el 99,2% de los tratamientos. La decisión de fusionar de acuerdo a la posición del nódulo en el CBCT y no por marcas óseas (por ejemplo cuerpo vertebral) nos parece la más adecuada y está en consonancia con la práctica habitual de numerosas instituciones, debido al movimiento que presentan los nódulos dentro del tórax, independientemente de otras estructuras anatómicas. Una posible diferencia con otros centros es la

tolerancia de desplazamiento del GTV respecto al ITV. Habitualmente se indica que si el GTV queda dentro del ITV o hasta 2mm por fuera, no hace falta corregir, ya que el margen a PTV tiene en cuenta este posible desplazamiento. Aunque inicialmente ésta fue la norma indicada en este protocolo, cuando en la práctica diaria se permitió que algún GTV quedara discretamente desplazado respecto al ITV planificado, el resultado fue que en el CBCT tras tratamiento este desplazamiento permanecía o incluso era mayor, poniendo en riesgo la cobertura de la lesión. Por este motivo, se decidió no aceptar desplazamiento del GTV por fuera del ITV planificado, salvo en casos en que el tiempo de posicionamiento y adquisición de CBCT estuviera siendo prolongado y el paciente estuviera tolerando mal la demora. En estos últimos casos, se siguió aceptando un desplazamiento de hasta 2mm.

La evaluación de la precisión en la administración del tratamiento mediante la revisión cuidadosa de los CBCT tras tratamiento, debe ser una práctica estándar en todas las instituciones que inicien tratamientos mediante SBRT. Sin ésta evaluación, no es posible determinar para una determinada institución y con el uso de unos determinados sistemas de inmovilización, si los márgenes utilizados para crear el PTV a partir del ITV son los correctos. En la literatura podemos encontrar las evaluaciones realizadas por diferentes instituciones. Destacan las publicadas por el Princess Margaret Hospital como la de Li³³¹ que confirma la permanencia del

ITV en la posición planificada $\pm 3\text{mm}$ en el 16% de los CBCT de posicionamiento y en el 69% de los CBCT tras tratamiento, concluyendo que el margen requerido de ITV a PTV es de 5mm; objetiva diferencias significativas aunque pequeñas (1mm) con los diferentes sistemas de inmovilización, siendo mejor la compresión abdominal. Otra publicación de esta misma institución analiza 1333 CBCT tras tratamiento de 409 pacientes y concluye que en el caso de tratamientos planificados con TC-4D sin compresión abdominal, el margen necesario debe ser de 6mm, ya que objetiva diferencias significativas del movimiento intrafracción, en función de los métodos de inmovilización empleados.³³²

Todos los pacientes tratados han sido inmovilizados con colchón de vacío, tabla de pulmón con wing-board y compresión abdominal, lo cual aporta mayor restricción del control respiratorio, y teóricamente mayor reproducibilidad del tratamiento planificado. El margen de ITV a PTV ha sido de 5mm isotrópico salvo en casos en que la proximidad a OAR requirió disminuirlo. La utilización generalizada de la compresión abdominal es discutida ya que en determinados casos no aporta beneficio o puede ser incluso perjudicial por la incomodidad que le supone al paciente. Algunas instituciones únicamente lo utilizan si en respiración libre el nódulo presenta un movimiento significativo que queda reducido por la compresión abdominal. Debido a diversas dificultades que tuvimos para medir el

desplazamiento del nódulo en los primeros pacientes, la decisión fue realizar sistemáticamente la compresión abdominal.

En el HCSC, aún con la verificación postratamiento de la correcta inclusión de la lesión en el PTV planificado, persiste la limitación de no haber realizado IGRT intrafracción, por lo que no podemos tener la completa certeza del movimiento respiratorio que ha tenido la lesión durante el tiempo de administración del tratamiento. Aun así, dado que la inclusión del GTV en el PTV planificado ha sido >95% en los CBCTs tras tratamiento, y aún con la limitación del escaso número de pacientes tratados, consideramos que el sistema protocolizado de inmovilización y adquisición de imágenes para la planificación es correcto, y que puede ser utilizado en centros que no dispongan de TC-4D ni de dispositivos para sincronizar la administración del tratamiento con el ciclo respiratorio.

La principal ventaja de poder ofrecer a estos pacientes el tratamiento con SBRT en el HCSC es para el propio paciente. Hasta mayo de 2015, los pacientes con estas características eran remitidos a otros centros para tratamiento con SBRT o, en menor número de casos, eran tratados con RT convencional. La remisión a otro centro conllevaba burocracia, con el consiguiente tiempo que ésta supone, y conllevaba una mayor dificultad para la coordinación entre los servicios que atienden a estos pacientes en el HCSC (cirugía torácica, neumología, radiodiagnóstico, medicina nuclear y Oncología Radioterápica) y el servicio de

Oncología Radioterápica del centro donde iba a administrarse el tratamiento. Una limitación de este trabajo es que no se ha comparado el coste que hasta ahora suponía la remisión a otro centro para tratamiento con SBRT frente a la realización en el HCSC, ni se ha evaluado el impacto económico de la realización de esta nueva técnica en el HCSC. La literatura muestra que el coste de la SBRT es menor que el coste de una cirugía radical (lobectomía con linfadenectomía mediastínica) en pacientes de alto riesgo, dadas las complicaciones postoperatorias que frecuentemente padecen, y también menor (más coste-eficiente) que el tratamiento de estos pacientes con RFA o con RT convencional.^{388–390} Esta evidencia proviene de otros países, donde algunos parámetros económicos a considerar pueden tener diferencias importantes. Un análisis de costes de esta técnica en nuestro medio parece imprescindible.

El haber sido la primera localización a tratar con SBRT es este servicio, ha supuesto la necesidad de afrontar con gran esfuerzo por parte de todo el personal implicado, los inconvenientes derivados de la inexperiencia. Así, decidir el tipo de posicionamiento e inmovilización que mejor se adapta a las características de la TC y 18F-FDG PET/TC disponibles, aprender a delimitar con alta precisión los volúmenes de tratamiento y los OAR, realizar el cálculo de dosis con las necesidades específicas de la SBRT, diseñar la ficha de tratamiento que facilitara mejor la reproducibilidad del mismo, e incluso la propia administración del

tratamiento incluyendo los diferentes CBCTs y el cómo analizar y utilizar la información de éstos en una máquina prácticamente aún nueva en el servicio de oncología radioterápica cuando se inició este proyecto, etc., ha ocupado gran cantidad de tiempo y producido incertidumbres entre el personal que lo ha ido realizando. Afortunadamente a día de hoy, el método es reproducible y rápido tanto para la inmovilización y adquisición de imágenes como para la propia administración del tratamiento. La utilización de recursos por tanto ha mejorado considerablemente y la confianza del equipo en el proceso es patente en la actualidad.

La formación del personal implicado se ha llevado a cabo dentro del propio servicio de Oncología Radioterápica. Si bien en España no hay una normativa específica por la cual los especialistas deban formarse y adquirir una titulación de "capacitación para administrar tratamientos de SBRT", la formación del personal implicado es un pilar fundamental. Así, facultativos de física médica y de oncología radioterápica han asistido a cursos de formación de SBRT en cáncer de pulmón y mantenido contacto directo con facultativos de otras instituciones para desarrollar los protocolos expuestos y para resolver dudas de la práctica diaria, transmitiendo los conocimientos adquiridos por estas vías y por la literatura al resto de personal implicado. Dado que el Servicio de Oncología Radioterápica es un servicio que puede considerarse "pequeño", en cuanto a personal y recursos que lo componen,

la formación del personal dentro del propio servicio ha sido directa. Todo ello ha repercutido muy favorablemente en los resultados observados. Así, el protocolo de delimitación de órganos de riesgo ha sido redactado por los propios técnicos especialistas de oncología radioterápica, quienes además contribuyeron decisivamente en la selección de los métodos de posicionamiento e inmovilización de los pacientes. Un inconveniente en este sentido es que, debido a la carga asistencial diaria, tanto para médicos, como para radiofísico y técnicos especialistas en radioterapia, es difícil obtener el tiempo necesario para formarse en otras instituciones, lo que permitiría adquirir conocimientos desde la experiencia de los demás.

Como valor fundamental, ha sido imprescindible la motivación, implicación y colaboración entre radiofísicos, técnicos de radioterapia, técnicos de medicina nuclear, enfermeras y oncólogos radioterapeutas, entre otros, para llevar a cabo estos protocolos correctamente.

Una nota importante es que los excelentes resultados publicados del tratamiento con SBRT en centros pioneros académicos no siempre han podido ser reproducidos en otros centros. Un centro reportó una supervivencia libre de progresión local (en campo de tratamiento) de tan sólo el 65% a 2 años atribuible presumiblemente entre otras cosas a una prescripción del tratamiento muy baja (60 Gy a isocentro, 8 x 7,5 Gy);³⁹¹ otros investigadores han publicado resultados de

control local a 2 años del 70% para tumores T2.³⁹² Posibles explicaciones para esta diferencia en los resultados pueden ser la manera de prescribir, la forma en que se cuantifica el movimiento respiratorio y se administra el tratamiento, o las limitaciones para valorar la respuesta al tratamiento por los criterios RECIST. Sin embargo, la mayoría de las series muestran resultados similares en cuanto al control local y toxicidad a pesar de las diferencias tecnológicas y de prescripción que hay entre las distintas instituciones y los diferentes años de las publicaciones. En este sentido, la revisión publicada por Guckenberger sobre la práctica clínica con SBRT en Alemania y Austria desde 1998 al 2011, mostró importantes diferencias tecnológicas a lo largo de los años pero no se objetivó repercusión de los avances tecnológicos en los resultados desde que en 2006 se alcanzara un plateau en la DBE administrada (>94 Gy).²⁸⁹ Es cierto que tampoco objetivó mayor incidencia de toxicidad a pesar del incremento de la dosis en los últimos años evaluados, por lo que los avances tecnológicos parece que logran mantener la dosis en órganos de riesgo dentro de los límites establecidos como "seguros". Dado que tampoco objetivaron curva de aprendizaje ni peores resultados en instituciones con poco número de pacientes/año tratados, concluyen que es una técnica efectiva a pesar de la variabilidad en su administración, pero hacen una llamada a la importancia que tiene el que se administre por personal formado y actualizado, siempre siguiendo las guías y recomendaciones publicadas. Esta evidencia va a favor de implementar la SBRT torácica en centros que no disponen

de la última tecnología, mientras que se cumplan los requisitos mínimos de calidad del tratamiento, como es el HCSC, en el que el tratamiento con VMAT guiado por CBCT ofrece posibilidades de alta calidad en la administración del tratamiento, y donde la principal limitación proviene de no disponer de TC-4D ni técnicas de sincronización del tratamiento con la respiración.

Puesto que la implementación de una nueva técnica de alta complejidad como es la SBRT torácica conlleva alto riesgo, se ha considerado imprescindible analizar los primeros 20 tratamientos realizados (en 18 pacientes, 22 nódulos) en el HCSC para conocer, al menos de manera preliminar, los resultados de la técnica implementada y, en caso de que no se ajustaran a lo esperado de acuerdo a la literatura, modificar los posibles errores antes de continuar ofreciendo este tratamiento a los pacientes.

2 SELECCIÓN DE PACIENTES

La selección de los pacientes tratados y analizados en este trabajo también ha sido realizada cuidadosamente. En el HCSC contamos con un equipo interdisciplinar (“comité de patología torácica”) compuesto por neumólogos, radiólogos, médicos nucleares, anatomopatólogos, oncólogos médicos, cirujanos torácicos y oncólogos radioterapeutas entre otros, que trabaja en estrecha colaboración desde hace más

de 10 años. Semanalmente este equipo se reúne y decide conjuntamente actitudes diagnósticas y terapéuticas para los pacientes con patología torácica. Dado que la distinción entre paciente "operable", "no operable" y "de alto riesgo quirúrgico" no siempre es fácil, es de gran ayuda la decisión conjunta por parte de este equipo. Es por tanto en este comité donde se decide cuando un paciente debe ser valorado por oncología radioterápica para tratamiento con SBRT.

Los criterios clínicos de inclusión / exclusión, prescripción de dosis y delimitación de volúmenes han seguido criterios ampliamente aceptados y reproducidos en la literatura. Si bien no hay que olvidar que es una técnica relativamente nueva, con datos en la literatura explorando nuevas posibilidades, los criterios aquí establecidos están internacionalmente aceptados en las principales guías de tratamiento del cáncer de pulmón ya comentadas. Así pues, se han incluido pacientes con CPNM T1 y T2. El tratamiento de lesiones T3 por invasión de pared torácica es cada vez más aceptado y por tanto será considerado individualmente para cada paciente en el futuro. El tratamiento de tumores ultracentrales es un punto de actual controversia y extrema precaución, dados los últimos acontecimientos en cuanto a muertes por hemoptisis secundaria al tratamiento en el ensayo RTOG 0813 de escalada de dosis para tumores centrales. En la valoración de la indicación de tratamiento para estos pacientes, debe considerarse la dosis que van a recibir estructuras críticas como la arteria pulmonar, y adaptarse

la dosis y fraccionamiento o incluso valorar no administrar SBRT para pacientes con alto riesgo de toxicidad potencialmente fatal. En esta serie únicamente 1 paciente tenía una lesión ultracentral y debido a la localización y tamaño (48mm) se trató con 60 Gy en 8 fracciones. Cualquier otra opción terapéutica se había descartado para este paciente, y se le informó del riesgo de complicaciones potencialmente fatales con este tratamiento. Este paciente es el único que ha presentado toxicidad grado 3 a los 3 meses del tratamiento.

De los 18 pacientes tratados, ninguno había rechazado cirugía sino que todos habían sido considerados inoperables o de alto riesgo quirúrgico tras la valoración de cirugía torácica, y presentados en el subcomité de tumores del HCSC. La consideración de paciente inoperable o de alto riesgo quirúrgico fue de acuerdo no sólo a parámetros funcionales como la función respiratoria o factores cardiovasculares, sino también debido a las características particulares de cada paciente en cuanto a edad, vida basal, comorbilidades, etc.

Los pacientes incluídos estaban diagnosticados de cáncer de pulmón en estadio inicial con confirmación histológica, o presentaban nódulos pulmonares altamente compatibles con malignidad, sin enfermedad activa extratorácica. En estos últimos, se siguió el protocolo de estudio y tratamiento del NPS vigente en el HCSC (disponible en la intranet del HCSC) pero el procedimiento necesario para obtener diagnóstico anatomopatológico (PAAF, EUS o EBUS) se consideró de alto riesgo o

resultó no concluyente, y la decisión conjunta fue la de proceder al tratamiento a pesar de no tener diagnóstico histológico. El alto porcentaje de nódulos sin diagnóstico histológico (50%) puede suponer una limitación importante para la valoración de resultados en cuanto control de la enfermedad y supervivencia, si bien no es el objetivo de este proyecto. Además, es importante recordar que cada vez son más numerosas las series publicadas que incluyen pacientes tratados con SBRT sin diagnóstico anatomopatológico, dado que el riesgo de una PAAF es en ocasiones inaceptable en estos pacientes, y su inclusión no parece influir en control local, metástasis a distancia o supervivencia global.^{29,103,313,393}

El riesgo de malignidad en un nódulo pulmonar depende en gran medida del riesgo de otras patologías benignas en una población determinada (tuberculosis, histoplasmosis, etc). Las guías nacionales holandesas permiten el tratamiento de nódulos sin diagnóstico que son nuevos o presentan crecimiento, sospechosos en CT por las características radiológicas, en pacientes con características clínicas que les confieren alto riesgo de padecer cáncer de pulmón, y que presentan avidez por la FDG. Las guías del American College of Chest Physicians sugieren que para pacientes operables el diagnóstico histológico previo a la cirugía puede no ser necesario cuando el nódulo tiene una probabilidad de malignidad > 65%.³⁹⁴ Así pues, es preciso evaluar el riesgo de malignidad de un nódulo pulmonar en el que el diagnóstico histológico no es posible o recomendable. Ésto se debe estimar

combinando factores clínicos, radiológicos y metabólicos (PET)^{72,73,395,396} sin desestimar el valor del juicio clínico de los profesionales.³⁹⁷ Diferentes modelos matemáticos analizan esta probabilidad. El análisis Bayesiano (www.chestx-ray.com/SPN/SPNProb.html) es uno de los más utilizados y el utilizado en este trabajo. La probabilidad de malignidad que se considera aceptable como para tratar sin diagnóstico histológico un nódulo pulmonar con SBRT es del 85% de acuerdo al modelo Markov realizado por Louie et al., validado interna y externamente.³⁹⁸ En esta serie, todos los pacientes presentaban un riesgo de malignidad superior al 90% de acuerdo a la citada calculadora.

Dos pacientes presentaron enfermedad metastásica múltiple en la evaluación con 18F-FDG PET/TC a las horas de finalizar su tratamiento, estando asintomáticos. En ambos casos, la 18F-FDG PET/TC de planificación realizada 2 meses antes no mostraba enfermedad a distancia. Ambos recibieron SBRT sobre un nódulo único pulmonar con diagnóstico histológico de adenocarcinoma. Uno de ellos acababa ser tratado de un adenocarcinoma sincrónico de sigma, y no se pudo descartar que el nódulo pulmonar fuera metástasis de su carcinoma de sigma; el otro paciente no presentaba antecedentes de otro tumor, por lo que se consideró adenocarcinoma pulmonar. El diagnóstico tan temprano de metástasis a distancia revela la importancia que tiene la correcta clasificación inicial de los pacientes y el tiempo en

que se realizan los estudios radiológicos de respuesta, a la hora de evaluar los resultados.

Los pacientes tratados han sido en su mayoría hombres (83,4%) de edad avanzada (media 74,72 años) y la práctica totalidad tenían antecedentes de tabaquismo, (IPA>60 en >60% de ellos). La función pulmonar previa al tratamiento era muy variable, yendo desde pacientes con función pulmonar normal hasta pacientes con oxígeno domiciliario. El índice de comorbilidad de Charlson era de media $3,78 \pm 1,99$, coherente con el hecho de que todos ellos eran inoperables o de alto riesgo quirúrgico; ningún paciente recibió SBRT por haber rechazado la cirugía. Las lesiones que presentaban eran en su mayoría únicas (2 pacientes presentaban más de una lesión) y la media del tamaño de las lesiones era de $22 \pm 9,83\text{mm}$, similar a la resaltada en otras publicaciones. La mayoría de las lesiones estaban próximas o en contacto con la pared torácica y 4 de ellas eran centrales. Todos los nódulos recibieron una DBE >100 Gy, utilizando esquemas riesgo – adaptados aceptados hoy internacionalmente como óptimos para el control de la enfermedad sin excesivo riesgo de toxicidad. El volumen medio del PTV fue de $49,83 \pm 42,18\text{cc}$ y la mediana 29,93cc (20,87-65,71). Esto es importante, pues se podría argumentar que, dada la falta de sincronización con los movimientos respiratorios, el volumen tratado ha sido mayor que en otras series o que la posibilidad de que el GTV siguiera incluido en el PTV en el CBCT tras tratamiento

se debía a que el ITV delimitado o el margen a PTV era muy amplio, pero el volumen de PTV parece acorde al de otras series; así, en el ensayo RTOG 0235, el volumen de PTV medio eran 45 ± 28 cc con un rango de 10,7 – 117cc.³⁵⁷

3 EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA Y SUBAGUDA

El tratamiento con SBRT torácica es un tratamiento en general bien tolerado, incluso en pacientes con múltiples comorbilidades. Los efectos secundarios de la SBRT torácica dependen fundamentalmente de la DBE que reciben los órganos de riesgo expuestos (que depende de la dosis total, dosis por fracción y capacidad de reparación del daño subletal), y también de las características basales de los pacientes (fibrosis pulmonar idiopática, etc.). Entre las toxicidades que pueden aparecer y que han sido evaluadas en este trabajo se encuentran: astenia, epitelitis, neumonitis, fractura costal, dolor torácico, neuropatía, plexopatía braquial, atelectasia, derrame pleural, esofagitis, ulceración esofágica, formación de fístulas y derrame pericárdico.

Una de las hipótesis de este trabajo ha sido que la toxicidad grado ≥ 3 en los pacientes tratados con SBRT no iba a superar el 15% y, de cumplirse esto, se iba a considerar que el tratamiento había producido “baja” toxicidad. Este porcentaje de toxicidad elegido es arbitrario y por tanto discutible. La incidencia de toxicidad

grado ≥ 3 tras SBRT no supera en la mayoría de las series el 15%, y en caso de superarlo, como en algunos estudios de pacientes con tumores centrales o apicales, es común que el autor avise de alto riesgo de toxicidad encontrado en su serie. Así pues, este porcentaje, extrapolado del sentido común y también utilizado arbitrariamente en otros tratamientos de radioterapia sobre otras localizaciones, es únicamente un punto de corte aproximado sobre el que valorar los riesgos de un tratamiento. El sentido común y las alternativas para cada caso deben completar el resto del escenario; en el caso de una serie de pacientes operables, sin fibrosis pulmonar idiopática, con tumores pequeños lejanos de estructuras centrales y de pared torácica, este porcentaje puede parecer alto; mientras que para una serie de pacientes con tumores centrales o ultracentrales grandes, o pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y mala función pulmonar que imposibilite otros tratamientos, este porcentaje puede ser muy aceptable. Es como digo, un número arbitrario, discutible, y que no sustituye al sentido común.

Los límites de dosis a los órganos de riesgo fueron consensuados atendiendo a los límites establecidos en distintos ensayos clínicos y a la literatura disponible hasta el momento; pero es importante no perder de vista que aún no se conoce con precisión la tolerancia de los diferentes órganos de riesgo al hipofraccionamiento extremo, y que estos límites deben ser revisados y modificados de acuerdo a las toxicidades y estudios que se vayan publicando.

Recoger la información de toxicidad y analizar su asociación con la DBE recibida por los órganos de riesgo debe ser práctica rutinaria en cada centro que administre SBRT, especialmente para eventos grado ≥ 3 . En este trabajo, el escaso número de pacientes y reducido tiempo de seguimiento sólo permite la descripción de la toxicidad a corto plazo, sin poder analizar su asociación con factores dosimétricos o características basales de los pacientes. En los 18 primeros pacientes tratados la toxicidad más frecuente encontrada ha sido astenia, que se ha sido referida por el 22% de los pacientes. Este hallazgo ha sido descrito en otras series y parece ser de etiología multifactorial, siendo difícil pero importante actuar sobre ella.²²⁹ No se han objetivado casos de epitelitis ni dolor torácico o fractura costal ni si quiera asintomática hasta la fecha. La baja incidencia de epitelitis se debe probablemente a haber administrado el tratamiento con VMAT, que disminuye considerablemente la dosis máxima en piel. Sin embargo, sí que se sobrepasó discretamente la dosis de tolerancia protocolizada para la pared torácica en algunos pacientes cuyo tumor estaba en contacto con ésta (se sobrepasó la dosis máxima, pero se tuvo especial cuidado en no sobrepasar el límite de $D_{30} < 30\text{cc}$). En los casos en los que el tratamiento se administró en 8 fracciones se permitió $D_{30} < 40\text{cc}$. La dosis límite para plexo braquial fue, de acuerdo a la literatura, $D_{\text{max}} = 26\text{ Gy}$ para tratamientos administrados en 5 fracciones. Los pacientes que presentaba tumores próximos a pared torácica o tumores apicales se trataron con 8 fracciones; de esta manera, con fracciones más pequeñas pero preservando la prescripción con $\text{DBE} > 100\text{ Gy}$,

se buscó disminuir el riesgo de toxicidad. En un paciente con un tumor T2 en amplio contacto con pared torácica, se decidió disminuir la dosis total a 50 Gy, administrados en 5 fracciones. Es preciso tener más tiempo de seguimiento para saber si en los pacientes en los que se sobrepasó la dosis de tolerancia en pared torácica (en 9 de los 20 tratamientos) se producen efectos adversos.

No se ha evaluado la incidencia de neumonitis asintomática, como hallazgo radiológico, debido a la dificultad que supone la valoración de los cambios radiológicos; ésto supone una limitación del presente estudio, que podría estar infravalorando la toxicidad grado 1 de este tratamiento.

La toxicidad más grave encontrada ha sido un caso de neumonitis grado 3 a las 12 semanas de finalizar el tratamiento, con dificultad para la retirada del tratamiento esteroideo, y que a los 9 meses del mismo presentó además atelectasia segmentaria con derrame pleural e ingreso hospitalario por reagudización de EPOC/neumonitis. Este paciente, como se ha comentado, presentaba un tumor central de 4,8cm muy próximo al bronquio principal y no podía tolerar neumonectomía por mala función respiratoria. El PTV se solapaba con el bronquio principal, por lo que podría ser considerado un tumor “ultracentral” en la actualidad.³⁹⁹ Dado que las opciones terapéuticas distintas a la SBRT para él eran pocas, aceptó recibir SBRT a pesar del alto riesgo de complicaciones. Se administró el tratamiento siguiendo el esquema riesgo-adaptado protocolizado: 60

Gy en 8 fracciones. Este paciente presentaba un volumen de PTV = 156,14cc superando los factores pronósticos de mayor riesgo de toxicidad severa establecidos: volumen del PTV ≥ 65 ml²⁹¹, volumen del GTV > 10 ml³⁰⁸ y localización central.³⁰⁸ El último control radiológico (18F-FDG PET/TC), 9 meses tras finalizar el tratamiento, objetivaba una opacidad sin captación de FDG en la localización inicial del tumor sin otra evidencia de enfermedad.

El riesgo de neumonitis y de empeoramiento de la función pulmonar en pacientes con mala función pulmonar previa al tratamiento es de especial relevancia, dada la severidad y riesgo que puede conllevar dicha complicación. En los primeros 9 pacientes se realizó valoración de la función respiratoria a las ~12 semanas y se comparó con la función basal, apreciando toxicidad grado 1 en 6 de ellos y grado 2 en 1 paciente en el que el FEV1 y FVC disminuyó entre un 25 y un 50% respecto el valor previo al tratamiento. Dado que estos pacientes no referían cambios clínicos y que las características del HCSC hacen que la realización de estas pruebas sea logísticamente complicada (por saturación de citas), se decidió únicamente solicitar la valoración de la función respiratoria a aquellos pacientes con síntomas respiratorios que lo requirieran. Esto es cuestionable y deberá valorarse en el HCSC la posibilidad y beneficio de realizarlas sistemáticamente durante el seguimiento. La literatura muestra resultados heterogéneos en cuanto a cómo puede afectar este tratamiento a la función pulmonar, en particular a la disminución

del FEV1 y de la DLCO, pero la conclusión generalizada es que el efecto del tratamiento en la función pulmonar no parece clínicamente relevante y por tanto la mala función pulmonar no debe ser motivo de exclusión de este tratamiento. El análisis de la función pulmonar en los pacientes incluidos en el ensayo RTOG 0236 no presentó cambios clínicamente significativos ni siquiera en los pacientes con mala función pulmonar de base, y el descenso de la DLCO que presentaron no se tradujo en cambios en la saturación de oxígeno.⁴⁰⁰ En los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y aquellos con antecedentes de RT convencional sobre el tórax el riesgo de neumonitis grave es claramente superior, por lo que estos pacientes merecen especial precaución.^{319,324}

La baja incidencia de toxicidad en los primeros 18 pacientes tratados en el HCSC cumple con lo esperado y, aún con la limitación que supone el escaso número de pacientes evaluados y el corto tiempo de seguimiento, parece estar acorde con la literatura, lo que va a favor de la calidad del tratamiento administrado. Sin embargo, aunque no se ha considerado criterio de exclusión el presentar un tumor ultracentral, dadas las últimas publicaciones referentes al alto riesgo de toxicidad severa en estos tumores, en adelante se tendrá especial cuidado a la hora de decidir tratar a un paciente con tumor en dicha localización, y de tratarlo, se valorará un esquema de dosis - fracción más conservador.

4 ANÁLISIS DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO EN LA CALIDAD DE VIDA

Los cuestionarios utilizados en este trabajo son los cuestionarios de calidad de vida de la EORTC: QLQ-C30 versión 3.0²⁰⁰ y el módulo específico para cáncer de pulmón QLQ-LC13,²⁰² que han sido validados para su uso en población española por el grupo de Arraras.⁴⁰¹ Estos cuestionarios se han utilizado en múltiples estudios para evaluar el impacto de tratamientos en este tipo de pacientes. La ventaja de haber seleccionado estos cuestionarios no es sólo que permiten valorar todas las áreas que engloba la calidad de vida de una manera fiable y válida, sino que se pueden comparar los resultados de este trabajo con los de otras series publicadas.

Este trabajo pretende poner de relieve el merecido lugar que tiene la calidad de vida de los pacientes, y por este motivo se ha protocolizado la evaluación del impacto del tratamiento con SBRT torácica en la calidad de vida de todos los pacientes que vayan a ser tratados en el HCSC. El concepto de calidad de vida es como se ha descrito previamente, un concepto subjetivo (porque lo valora el paciente), dinámico (cambia a lo largo del tiempo, por lo que son necesarias medidas repetidas de este constructo), y multidimensional: Al ser multidimensional, su estudio indicará qué áreas están afectadas y orientará al posible tratamiento – acción sobre éstas.

Los primeros 20 tratamientos realizados en 18 pacientes no causaron empeoramiento de su calidad de vida global, ni de ninguna dimensión de la calidad de vida. Únicamente la astenia empeoró significativamente tras el tratamiento, tanto en la evaluación realizada a las 6-8 semanas como en la realizada a las 12 semanas. Es importante resaltar que a las 12 semanas la astenia continuaba afectada, sin tender a mejorar con el tiempo, a diferencia de la astenia tras otros tratamientos oncológicos, aunque el tiempo de medida es aún muy corto y son precisas medidas hasta al menos 1 año para conocer la evolución de ésta. Otras series describen también la astenia como efecto adverso que limita la calidad de vida de los pacientes tras SBRT.²²⁹

En la revisión sistemática publicada por Chan, además de astenia se objetivó empeoramiento en la disnea en 2 de los 9 estudios incluídos, sin objetivarse en el resto de estudios; en el presente estudio, la disnea no empeoró significativamente. La tos es un síntoma que a las 12 semanas se acercó a la significación estadística, y es muy probable que con un número mayor de pacientes estudiado se alcanzara dicha significación. La tos está descrita también tras tratamientos de SBRT.^{105,221,222,228} Además, el aumento de tos puede ser causa de otro síntoma también próximo a la significación estadística a las 12 semanas en esta serie, el estreñimiento, puesto que éste es un efecto adverso de los tratamientos farmacológicos utilizados habitualmente para la tos (codeína, etc). La asociación

de estos dos síntomas a las 12 semanas en los pacientes de este trabajo se ha analizado y se ha encontrado una correlación = 0,6 (datos no mostrados), pero este dato no es suficiente para saber si un síntoma explica al otro, ya que no se ha comprobado la posible relación entre otras variables. La intención es hacer este análisis cuando el número de pacientes analizados y el tiempo de seguimiento sean mayores.

Los resultados obtenidos en cuanto a impacto del tratamiento con SBRT en la calidad de vida de los pacientes son alentadores. En la literatura, para pacientes con CPNM tratados con cirugía, se describen caídas significativas de la calidad de vida en prácticamente todas las dimensiones de la misma (fundamentalmente en la función física, dolor torácico, disnea y tos) a los 3 meses de la cirugía, que se mantienen tras 1 y 2 años de la misma, persistiendo los síntomas y limitaciones funcionales en la mitad de los pacientes, especialmente aquellos de mayor edad o con recurrencia de su enfermedad.^{216,217,219,220} Sería conveniente continuar en esta línea de investigación y valorar si existen diferencias entre distintas modalidades terapéuticas (radiofrecuencia, cirugía, SBRT).

Si bien hay que resaltar una vez más el carácter preliminar de estos datos, al estar únicamente incluidos 18 pacientes (20 tratamientos) y haberse analizado únicamente el impacto del tratamiento a las 6-8 y 12 semanas tras finalizarlo, en la literatura son escasas las series con un número importante de pacientes incluidos.

Se prevé que los pacientes tratados en el HCSC realicen los cuestionarios en sucesivas revisiones hasta al menos 1 año tras tratamiento, para conocer la evolución en el tiempo de este impacto, fundamentalmente en lo que a la astenia se refiere, y poder actuar sobre las alteraciones causadas por el tratamiento. Además, dado que los efectos adversos de la SBRT pueden aparecer de forma tardía, la aplicación de estos cuestionarios hasta al menos 1 año es necesaria para evaluar todo el impacto que el tratamiento puede causar en ellos. Se prevé incorporar a esta serie nuevos pacientes tratados con SBRT pulmonar en el HCSC para un análisis de mayor calidad sobre el impacto de este tratamiento en la calidad de vida y compararlo con el impacto causado por la cirugía. Ésto ayudará a seleccionar el tratamiento para cada paciente así como a la posible identificación de la población de riesgo (referida a la calidad de vida).

La evaluación de la calidad de vida en pacientes que reciben varios tratamientos mediante SBRT de nódulos pulmonares es más complicada, al interaccionar el efecto de los múltiples tratamientos. Estos casos serán cada vez más frecuentes, ya que un porcentaje no despreciable de los pacientes tratados tiene antecedentes de hábito tabáquico importante y por tanto tienen un riesgo considerable de presentar un nuevo tumor primario o metástasis pulmonares susceptibles de tratamiento con SBRT. La evaluación del impacto de varios tratamientos de SBRT sobre un mismo paciente es un nuevo reto y debe llevarse a cabo, ya que, si bien

es cierto que los resultados de calidad de vida tras SBRT son alentadores, un mayor número de tratamientos de SBRT sobre el mismo paciente podría alterar de forma más acusada su calidad de vida.

5 EVALUACIÓN DE RESPUESTA

Las ventajas de realizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento con colaboración directa entre los diferentes especialistas implicados son evidentes, y supone una clara mejora en la calidad asistencial a los pacientes.

Para la valoración del tamaño tumoral, se ha descrito el porcentaje de nódulos que presenta reducción $> 30\%$ en su tamaño (medido como el diámetro mayor), de acuerdo a los criterios RECIST 1,1. Una limitación en este estudio de evaluación de respuesta es que la evaluación radiológica no ha incluido una descripción de los hallazgos de acuerdo a los diferentes patrones descritos en la literatura. Por lo tanto, no es posible analizar diferentes patrones radiológicos tras SBRT con los hallazgos funcionales en la PET.

En la literatura podemos encontrar evidencias de que el VMT reduce más significativamente que el tamaño tumoral durante la RT tanto tras RT convencional como tras SBRT.⁴⁰²

La evaluación de respuesta no sólo con TC sino con 18F-FDG PET/TC ha abierto una puerta de investigación en el HCSC sobre los cambios que se producen y su posible valor pronóstico. Además, puede ayudar a catalogar el tipo de respuesta tras el tratamiento y a diferenciar entre una posible recidiva o progresión y los cambios secundarios al tratamiento. Una ventaja importante en el HCSC es la accesibilidad y colaboración del servicio de Medicina Nuclear, y otra la buena calidad técnica de la 18F-FDG PET/TC de que dispone, que obtiene estudios de óptima resolución espacial y calidad diagnóstica (permitiendo realizar estudios multicorte rápidos, con contraste, en apnea, etc.), a diferencia de equipos más antiguos de 18F-FDG PET/TC. Esto ha facilitado poder realizar el seguimiento con 18F-FDG PET/TC y estudiar su posible valor como complemento a las imágenes TC tras SBRT.

Aunque la evaluación de respuesta mediante 18F-FDG PET/TC tras SBRT en CPNM en estadio inicial no es una práctica generalizada, cada vez más centros publican sus hallazgos. En el caso del CPNM avanzado, el valor pronóstico de la 18F-FDG PET/TC sí está ampliamente estudiado, y el valor del SUVmax pre y/o postratamiento ha sido reconocido como factor pronóstico para control local y supervivencia incluso en diversos metanálisis.¹⁶⁰⁻¹⁶³ Además, hay datos que indican que un valor de SUVmax > 5,3 durante el tratamiento QTRT es factor predictivo de mala evolución a 1 año, y que el cambio del SUV y del VMT entre el

inicio y el final del tratamiento con QTRT predice respuesta al tratamiento e incluso supervivencia.^{164–166}

El estudio de parámetros metabólicos en pacientes con CPNM localmente avanzados tratados con QTRT ha incluido análisis de puntos de corte que puedan predecir supervivencia. Destacan las series de Huang que objetiva que una caída del VMT $\geq 29,7\%$ respecto al valor pretratamiento es el único factor predictivo de supervivencia global en la 18F-FDG PET/TC realizada durante el tratamiento QTRT, tras recibir 40 Gy; (los otros parámetros estudiados y sus puntos de corte: caída del SUVmax = 37,2% y SUVmedio = 41,7% no eran factores predictivos de supervivencia global).¹⁶⁷ El punto de corte para el VMT descrito por Huang ha sido el utilizado en este trabajo para describir el descenso del VMT en los pacientes tratados. Ésto es cuestionable, pues su valor predictivo de supervivencia global es para pacientes con CPNM localmente avanzados tratados con QTRT, y se necesitan datos en la literatura que estudien cuál es el punto de corte para el VMT que alcanza valor predictivo de supervivencia global en CPNM en estadios iniciales tratados con SBRT. Hasta que podamos estudiar dicho punto de corte, a efectos de descripción, ése ha sido el elegido para la descripción de esta serie.

Tras tratamiento del CPNM con SBRT, también hay evidencia a favor del valor del SUVmax pre- y postratamiento, siendo variables los puntos de corte publicados para el SUVmax postratamiento que hacen sospechar recaída. Para Clarke, un

SUVmax > 2,5 a los 3 meses tras tratamiento o que haya disminuído menos de 2,55 presenta mayor riesgo de metástasis a distancia.¹⁷² En la serie de este trabajo, a las 8-10 semanas el SUVmax era > 2,5 en 12 de los 20 nódulos estudiados, y a los 4-5 meses sólo 4 de los 13 nódulos analizados presentaban aún un SUVmax > 2,5 (datos no mostrados en resultados). No es posible estudiar el valor pronóstico de este dato en este trabajo por es corto tiempo de seguimiento aunque destaca que los dos pacientes vivos con diseminación a distancia presentaron SUVmax > 5 en la 18F-FDG PET/TC realizada a las 8-10 semanas.

Bollineni objetiva que un SUVmax $\geq 5,0$ a las 12 semanas predice recaída local¹⁷³ y la revisión sistemática de Huang sobre los cambios radiológicos y metabólicos tras SBRT evidencia que el SUVmax > 5 tiene un alto valor predictivo positivo para recaída local.¹⁷⁴ El valor del SUVmax > 5 ha sido descrito en diversas series y metanálisis; ya en 2012 Zhan describió el valor de la 18F-FDG PET/TC a los 6 meses, dado que el SUVmax ≥ 5 alcanzaba una sensibilidad y especificidad para recaída local del 100 y 91% respectivamente, con un VPP del 50% y un VPN del 100% en su serie.¹⁷⁶ Múltiples series publicadas desde entonces orientan a este valor predictivo del SUVmax, la mayoría realizando la PET tras 6 meses o un año del tratamiento, o en casos de sospecha de recaída, aunque otras series lo realizan desde los 3 meses tras tratamiento publicando puntos de corte que oscilan entre el 4,2 y el 5,8 en la mayoría de ellas.^{171,177-180} El aparente valor del punto de

corte SUVmax = 5 presentado en estas series ha sido el motivo para describirlo en este trabajo. Además se ha utilizado como punto de corte para la descripción el descenso >30% en el SUVmax respecto de la 18F-FDG PET/TC de planificación, acorde a los criterios PERCIST, ya que parece que no sólo el valor absoluto de los parámetros metabólicos sino su reducción relativa a los valores pretratamiento, son importantes como valor predictivo. Essler analiza la reducción del SUVmax y SUVmedio entre la 18F-FDG PET/TC al año tras SBRT y la previa al tratamiento, y establece distintos puntos de corte para el SUVmax y SUV medio (absolutos y porcentajes de reducción) por encima de los cuales existe mayor riesgo de recaída local y mortalidad causa específica.¹⁸³ La elección de este punto de corte (reducción > 30%) y no otro es discutible, y puede ser una limitación de este trabajo. Se prevé realizar un análisis en busca del punto de corte predictivo de mejor evolución, tanto para tamaño como para SUVmax y VMT, con más número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento. Mientras tanto, el análisis es puramente descriptivo.

En la literatura podemos encontrar también datos en contra del seguimiento con 18F-FDG PET/TC como el artículo publicado por Pastis en 2014 en el que recomienda no utilizarlo hasta pasado 1 año, dado que a los 3 meses es una prueba específica pero poco sensible de acuerdo a sus resultados.⁴⁰³ Esta conclusión es la que obtiene tras evaluar las 18F-FDG PET/TC de 88 pacientes

con CPNM realizadas a los 3 meses del tratamiento con SBRT, si bien su artículo tiene algunas críticas relevantes: (1) el diagnóstico de recaída no fue con biopsia en 7 de los 16 pacientes considerados con recaída, (2) no especifican un punto de corte para el SUV o algún valor relativo para considerar “18F-FDG PET/TC scan positivo” y (3) no se realizaron medidas volumétricas. Así pues, si bien este estudio concluye contraindicando el seguimiento temprano con 18F-FDG PET/TC, las deficiencias metodológicas limitan a mi juicio su conclusión.

En este trabajo se ha querido destacar el posible valor que pueda tener la combinación de hallazgos morfológicos con metabólicos en el seguimiento, evaluando no sólo el tamaño de la lesión y el SUVmax sino también el VMT. La evaluación de otros parámetros como el TLG (Tumor Lesion Glicolisis) e incluso parámetros de textura PET (entropía, contraste, correlación, etc.) podría ser también interesante ante la incipiente literatura que apunta a un posible valor pronóstico precoz de éstos.¹⁶⁸ La utilización de otros marcadores metabólicos diferentes de la 18 FDG también está en estudio y deberán ser comparados con el valor que se objeive para la PET con 18-FDG tras tratamiento con SBRT, por lo que la realización de estudios como el realizado en este trabajo cobra mayor relevancia.

Dado que en CPNM localmente avanzado hay evidencia a favor del valor del SUVmax precoz tras tratamiento RT (\pm QT), se han querido describir los hallazgos

de tamaño, SUVmax y VMT en la 18F-FDG PET/TC "precoz" realizada a las 24-96 horas tras SBRT. El escaso número de pacientes y el corto tiempo de seguimiento es la principal limitación de este trabajo y hace que no sea posible realizar un análisis para saber si alguno de estos parámetros puede tener un valor predictivo de respuesta precoz, por lo que únicamente se ha realizado un análisis descriptivo que ha evidenciado que sí hay cambios ya desde las primeras horas de finalizar el tratamiento. No hay hasta la fecha, según mi conocimiento, resultados publicados en la literatura que describan los cambios del tamaño, SUVmax y VMT a las pocas horas de finalizar SBRT. El estudio más parecido del que tengo conocimiento es el de Henderson, quien evaluó las 18F-FDG PET/TC seriadas realizadas pretratamiento, a las 2 semanas, a las 26 y a las 52 semanas tras SBRT. Su serie contó sólo con 14 pacientes y describía una mediana de SUVmax pretratamiento de 8,7 que ya a las 2 semanas descendía a 6,04, disminuyendo a las 26 semanas a 2,8 y 3,58 a las 52 semanas.¹⁸² En este trabajo, se han analizado los cambios en la 18F-FDG PET/TC a las pocas horas de finalizar el tratamiento para 20 nódulos. La mediana del SUVmax era 9,7 disminuyendo tras horas del tratamiento a 7,45, a las 8-10 semanas 3,13 y a los 4-5 meses la mediana del SUVmax era tan solo de 1,8. Fuss, en 2005, publica en forma de abstract su análisis del valor de la 18F-FDG PET/TC en SBRT tanto para la delimitación del GTV (a favor en cuanto que ayuda a su delimitación cuando hay fibrosis o atelectasia), como el valor pronóstico del SUV: valores de SUV < 3,0 pueden ser pronósticos de alto control local a largo

plazo y la ausencia de disminución del SUV a las 12 semanas puede indicar resistencia al tratamiento. Más interesante es que analiza los hallazgos del SUV a las 4 semanas tras tratamiento en 30 pacientes y describen que ya en esa 18F-FDG PET/TC se objetivan cambios, si bien no quedan reflejados cuáles son esos cambios en el abstract publicado.⁴⁰⁴ Con mayor tiempo de seguimiento y mayor número de pacientes se prevé analizar el valor predictivo de los datos obtenidos en los pacientes tratados en el HCSC con SBRT torácica, como marcadores precoces de respuesta.

Como se ha comentado, en 2 pacientes se evidenció enfermedad metastásica en la 18F-FDG PET/TC “precoz” estando asintomáticos. El beneficio de este diagnóstico de diseminación de la enfermedad cuando el paciente está asintomático tampoco tiene un claro valor establecido frente al resultado de diagnosticar la enfermedad metastásica a las 8-10 semanas de finalizar el tratamiento, momento habitual para el primer control radiológico de respuesta, o antes en el caso de aparecer síntomas. En este sentido, es importante resaltar la importancia que tiene el momento de realizar la evaluación de respuesta para analizar al análisis del tiempo hasta progresión.

Los resultados de la 18F-FDG PET/TC a las 8-10 semanas, también de carácter únicamente preliminar, ponen de manifiesto resultados satisfactorios que permiten esperar un buen resultado de la serie tratada. Tanto la reducción en el tamaño de

los nódulos como en el valor del SUVmax y VMT parecen indicar buena respuesta inicial, acorde con la literatura. Si bien los criterios RECIST para evaluar respuesta son de difícil aplicación en el contexto de pacientes tratados con SBRT, se ha detectado reducción del tamaño $> 30\%$ en el 50% de los nódulos y no se ha objetivado progresión en ninguno de ellos. El descenso $> 30\%$ del SUVmax y $> 29,7\%$ del VMT en el 75 y 88% de los nódulos evaluados respectivamente podría ser mejor indicativo de respuesta tumoral que la evaluación del tamaño, y el valor de la 18F-FDG PET/TC en este momento debe ser analizado en nuevos estudios con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento más largo para correlacionar los hallazgos con la evolución de los pacientes. Tras 4-5 meses del tratamiento, 10 de los 11 nódulos con VMT evaluable presentaban una reducción del mismo significativa, alcanzando un VMT = 0 en 8 de los 11 nódulos, mientras que sólo el 61% de los nódulos presentaban reducción del tamaño $>30\%$. Estos datos hacen ver la importancia que puede tener el seguimiento con 18F-FDG PET/TC como complemento de la información que pueda ofrecer la TC.

El parámetro más comúnmente utilizado en la práctica clínica para la valoración metabólica en la 18-FDG PET es el SUVmax. Hasta el momento, ninguno de los nódulos tratados presenta sospecha radiológica ni metabólica de progresión local. Un nódulo presenta SUVmax > 5 (SUVmax = 6) en el estudio realizado tras 4-5 meses de tratamiento sin presentar sospecha en TC de progresión. Es uno de los 4

nódulos de un mismo paciente que en el estudio previo presentaba un SUVmax = 16, por lo que estaba en descenso y la actitud decidida fue la expectante sin considerarlo por el momento resistente al tratamiento. No hay otros nódulos con sospecha de progresión metabólica o radiológica.

Los resultados de control local, metástasis a distancia y supervivencia no deben ser valorados debido al corto seguimiento de la serie presentada, si bien se han descrito los eventos ocurridos hasta el momento del análisis: 2 pacientes desarrollaron metástasis a distancia objetivadas en el primer control mediante 18F-FDG PET/TC al finalizar SBRT y 1 paciente falleció 3 meses tras finalizar el tratamiento por complicación sistémica no asociada al tratamiento radioterápico. El resto de pacientes se hallan vivos sin evidencia de progresión.

En definitiva, el resultado de este trabajo ha sido la implementación de una técnica de alta precisión y eficacia, como es la SBRT torácica para el tratamiento de CNMP precoz en pacientes inoperables o de alto riesgo quirúrgico, con la dotación tecnológica disponible en el HCSC. Ésto se ha logrado mediante la elaboración de protocolos (expuestos en los anexos) describiendo los criterios clínicos, metodológicos y dosimétricos a seguir para la correcta planificación y administración del tratamiento. La evaluación de la precisión del tratamiento administrado, la tolerancia y toxicidad, el impacto en la calidad de vida de los

pacientes y la evaluación de los hallazgos radiológicos con 18F-FDG PET/TC, indican que el objetivo de implementar la técnica con precisión y seguridad a pesar de no disponer de la última tecnología se ha cumplido y que ha obtenido unos resultados preliminares que parecen comparables a los resultados publicados por centros con alto nivel tecnológico. Estos resultados deban ser valorados con cautela debido al escaso número de tratamientos realizado hasta la fecha y al corto tiempo de seguimiento de los mismos.

Estos protocolos deben tener un carácter dinámico, y deberán irse actualizando conforme mejore la dotación tecnológica del HCSC y conforme avance el conocimiento de esta técnica entre los oncólogos radioterapeutas, especialmente en lo referente a dosis, fraccionamiento, volúmenes susceptibles de ser tratados, e integración de la SBRT con tratamientos sistémicos e inmunoterapia. El uso de estos protocolos por otros hospitales con similares características tecnológicas puede ser de gran utilidad para la implantación de esta técnica, con el consiguiente beneficio para los pacientes y satisfacción de los profesionales.

6 LÍNEAS DE AVANCE EN EL FUTURO

1. AVANCE TECNOLÓGICO

El avance tecnológico es clave para poder mejorar el tiempo requerido para la planificación y administración del tratamiento y, de manera aún más importante, para optimizar la precisión del mismo. El uso de planificadores más potentes, unidades de tratamiento que permitan administrar tasas de dosis mayores y por tanto tratamientos más rápidos, el uso de TC-4D, CBCT-4D, dispositivos de sincronización del tratamiento con el ciclo respiratorio como el uso de ABC (Active Breath Control) o técnicas de gating o tracking, la adquisición de imágenes de verificación intrafracción, disponer de mesas de tratamiento con 6 grados de movimiento para la corrección del posicionamiento, etc., permiten una clara mejora de la precisión en la administración de estos tratamientos y está permitiendo el tratamiento mediante SBRT de múltiples localizaciones tumorales con éxito: lesiones vertebrales, hepáticas, suprarrenales, pancreáticas, etc.

El curso esperable para el futuro de la SBRT, es la implementación de SBRT de manera generalizada en los centros oncológicos, de manera similar a la implementación de la IMRT o la Radiocirugía craneal ya acontecida.

2. INTEGRACIÓN DE SBRT CON TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

La integración de la SBRT con tratamientos sistémicos es un nuevo área de estudio que inevitablemente deberá llevarse a efecto ya que, dado el buen control local que consigue la SBRT, la mayoría de los pacientes progresarán por diseminación regional y/o a distancia. Así, al mejorar tanto el control local como el sistémico, es posible que se logren resultados de supervivencia y calidad de vida hasta ahora no vistos en CPNM. La introducción de nuevas QT, terapias dirigidas, marcadores moleculares de diferentes subtipos biológicos, etc. cambiarán probablemente el estado actual en cuanto al tratamiento local del cáncer de pulmón. De igual manera, dado que se está investigando el tratamiento con SBRT del cáncer de pulmón en estadios más avanzados, a medida que se domina la técnica y se conocen mejor las tolerancias al tratamiento ablativo con SBRT, deberán ser estudiadas las cuestiones acerca de la asociación y el momento del tratamiento sistémico. Sin embargo, quedan además múltiples cuestiones que se deberán ir resolviendo, como el momento en que debe darse cada uno de los tratamientos, la selección de pacientes y el papel que juega el tratamiento quimioterápico en pacientes candidatos a estos tratamientos, ya que su efecto inmunosupresor puede reducir el reclutamiento de células T y por tanto el efecto inmunológico esperado de la radiación.

En esta línea es de especial interés el descrito efecto sistémico del tratamiento con SBRT, basado en el efecto abscopal, y su posible potenciación con el uso conjunto de inmunoterapia; se esperan con impaciencia los resultados de diversos estudios que exploran esta asociación.

3. EVALUACIÓN DE RESPUESTA TRAS SBRT

En cuanto a la manera de evaluar respuesta al tratamiento, el papel de la 18F-FDG PET/TC necesita mayor investigación, dado que puede tener valor pronóstico y ser un marcador temprano de respuesta. Además, habrá que valorar la manera de evaluar la respuesta a los nuevos tratamientos con terapias dirigidas e inmunomoduladores, añadiendo a los criterios habituales de evaluación de respuesta otros biomarcadores inmunológicos, como la concentración de citoquinas en suero, etc., que podrían ser surrogantes de la respuesta final.

4. IMPACTO EN CALIDAD DE VIDA

El análisis del impacto de los tratamientos oncológicos en la calidad de vida debe seguir siendo un punto de interés obligado en los estudios que valoran indicaciones y resultados de nuevos tratamientos. Con SBRT, si bien los resultados publicados hasta el momento orientan hacia un impacto leve en pacientes con CPNM en estadio inicial, especialmente comparado con la alternativa quirúrgica, se debe seguir estudiando este impacto en series con mayor número de pacientes. Actuar

sobre las áreas más frecuentemente afectadas es de especial interés, dado el beneficio directo que vamos a tener sobre el bienestar del paciente. Puesto que la astenia es uno de los efectos adversos más frecuentes tras SBRT, habrá que hacer un especial esfuerzo en las maniobras dirigidas a mejorarla: estimular el ejercicio físico, favorecer el adecuado descanso nocturno, etc.

X. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se extraen de este trabajo de investigación clínica son las siguientes:

- 1 Pese a no disponer de TAC en cuatro dimensiones, ni de tecnología que sincronice el tratamiento con el movimiento respiratorio, los protocolos elaborados han permitido implementar correctamente la radioterapia estereotáxica torácica en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para el tratamiento de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón en estadio inicial médicamente inoperables, de alto riesgo quirúrgico, o que rechacen cirugía, y para pacientes con lesiones pulmonares sin diagnóstico histológico pero altamente sospechosas de malignidad y sin evidencia de enfermedad activa extratorácica.
- 2 El protocolo establecido ha permitido administrar el tratamiento con la precisión que esta técnica requiere.
- 3 La radioterapia estereotáxica torácica ha sido bien tolerada, con baja toxicidad aguda y subaguda.
- 4 El tratamiento no ha ocasionado deterioro de la calidad de vida global de los pacientes, empeorando únicamente su astenia.
- 5 La 18F-FDG PET/TC realizada a las 24-96 horas, y a las 8-10 semanas tras finalizar SBRT, ha mostrado la existencia de cambios metabólicos

(descenso del SUVmax y del VMT) que han precedido a los cambios morfológicos (descenso del tamaño). Estos cambios metabólicos han sido intensos, habiéndose observado respuestas metabólicas completas. El VMT podría ser más adecuado que el SUVmax. Estos hallazgos deberán ser confirmados en posteriores estudios.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez De Cos Escuín J. [Lung cancer in Spain. Current epidemiology, survival, and treatment]. *Arch. Bronconeumol.* 2009;45(7):341-8. doi:10.1016/j.arbres.2008.06.005.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2014;136(5):E359-86. doi:10.1002/ijc.29210.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA. Cancer J. Clin.* 2015;65(1):5-29. doi:10.3322/caac.21254.
4. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. *Natl. Cancer Institute, Bethesda, MD* 2015. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/.
5. Las Cifras del cáncer 2014. Available at: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf. Accessed January 17, 2016.
6. López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer* 2014;14:535. doi:10.1186/1471-2407-14-535.
7. Paggi MG, Vona R, Abbruzzese C, Malorni W. Gender-related disparities in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.* 2010;298(1):1-8. doi:10.1016/j.canlet.2010.08.009.
8. Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011;23(2):137-45. doi:10.1053/j.semtcvs.2011.07.001.
9. Alberg AJ, Brock M V, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e1S-29S. doi:10.1378/chest.12-2345.
10. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(5):561-70. doi:10.1200/JCO.2006.06.8015.

11. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet. Oncol.* 2009;10(11):1033-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056>. Accessed November 22, 2015.
12. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br. Med. J.* 1976;2(6051):1525-36. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1690096&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed January 17, 2016.
13. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet. Oncol.* 2009;10(5):453-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418618>. Accessed November 22, 2015.
14. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int. J. Epidemiol.* 2007;36(5):1048-59. doi:10.1093/ije/dym158.
15. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997;315(7114):980-8. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2127653&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed January 17, 2016.
16. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 1986;293(6556):1217-22. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1341990&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed January 17, 2016.
17. Zhou W, Liu G, Miller DP, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003;12(4):359-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12692111>. Accessed February 16, 2016.
18. Campa D, Zienolddiny S, Maggini V, Skaug V, Haugen A, Canzian F. Association of a common polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene with risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* 2004;25(2):229-35. doi:10.1093/carcin/bgh008.

19. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br. J. Cancer* 2005;93(7):825-33. doi:10.1038/sj.bjc.6602769.
20. Etzel CJ, Amos CI, Spitz MR. Risk for smoking-related cancer among relatives of lung cancer patients. *Cancer Res.* 2003;63(23):8531-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679021>. Accessed February 16, 2016.
21. Fraumeni JF. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J. Natl. Cancer Inst.* 1975;55(5):1039-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1107567>. Accessed January 17, 2016.
22. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N. Engl. J. Med.* 1990;323(10):632-6. doi:10.1056/NEJM199009063231003.
23. Larkin EK, Smith TJ, Stayner L, Rosner B, Speizer FE, Garshick E. Diesel exhaust exposure and lung cancer: adjustment for the effect of smoking in a retrospective cohort study. *Am. J. Ind. Med.* 2000;38(4):399-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10982980>. Accessed February 16, 2016.
24. Gustavsson P, Jakobsson R, Nyberg F, Pershagen G, Järup L, Schéele P. Occupational exposure and lung cancer risk: a population-based case-referent study in Sweden. *Am. J. Epidemiol.* 2000;152(1):32-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10901327>. Accessed February 16, 2016.
25. Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design 1. *Radiology* 2011;258(1):243-253. doi:10.1148/radiol.10091808.
26. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(5):395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873.
27. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, Naunheim KS. Special Treatment Issues *. 2005. doi:10.1378/chest.123.1.
28. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest

- Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e78S-92S. doi:10.1378/chest.12-2350.
29. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2014;25(8):1462-74. doi:10.1093/annonc/mdu089.
 30. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013. *CA. Cancer J. Clin.* 2013;63(2):87-105. doi:10.3322/caac.21174.
 31. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2014;160(5):330-8. doi:10.7326/M13-2771.
 32. Sanchez-Salcedo P, Berto J, de-Torres JP, et al. Cribado de cáncer de pulmón: catorce años de experiencia del Programa Internacional de Detección Precoz de Cáncer de Pulmón con TBDR de Pamplona (P-IELCAP). *Arch. Bronconeumol.* 2015;51(4):169-176. doi:10.1016/j.arbres.2014.09.019.
 33. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J. Thorac. Oncol.* 2015;10(9):1243-60. doi:10.1097/JTO.0000000000000630.
 34. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):7S-37S. doi:10.1378/chest.12-2377.
 35. Quint LE, Francis IR, Wahl RL, Gross BH, Glazer GM. Preoperative staging of non-small-cell carcinoma of the lung: imaging methods. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1995;164(6):1349-59. doi:10.2214/ajr.164.6.7754872.
 36. Silvestri GA, Gonzalez A V, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e211S-50S. doi:10.1378/chest.12-2355.

37. Sanz-Santos J, Andreo F, Ruiz-Manzano J. Carcinoma broncoalveolar: un término a actualizar. *Arch. Bronconeumol.* 2014;50(4):157-158. doi:10.1016/j.arbres.2013.07.004.
38. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2011;6(2):244-85. doi:10.1097/JTO.0b013e318206a221.
39. Nakamura H, Saji H, Shinmyo T, et al. Close association of IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes with glucose-uptake in positron emission tomography. *Lung Cancer* 2015;87(1):28-33. doi:10.1016/j.lungcan.2014.11.010.
40. Cooper WA, O'Toole S, Boyer M, Horvath L, Mahar A. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists the importance of accurate subtyping, EGFR mutations and ALK rearrangements. *Pathology* 2011;43(2):103-115. doi:10.1097/PAT.0b013e328342629d.
41. Forde PM, Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2013;13(6):745-758. doi:10.1586/era.13.47.
42. Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New Targetable Oncogenes in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(8):1097-1104. doi:10.1200/JCO.2012.42.9829.
43. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(18):1693-1703. doi:10.1056/NEJMoa1006448.
44. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 Gene Copy Number and Response to First-Line Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J. Thorac. Oncol.* 2007;2(5):423-429. doi:10.1097/01.JTO.0000268676.79872.9b.
45. Topol M, Masloń A. The problem of direct lymph drainage of the bronchopulmonary segments into the mediastinal and hilar lymph nodes. *Clin. Anat.* 2009;22(4):509-16. doi:10.1002/ca.20790.

46. Detterbeck FC, Postmus PE, Tanoue LT. The stage classification of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e191S-210S. doi:10.1378/chest.12-2354.
47. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89(4 Suppl):225S-233S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3514171>. Accessed February 16, 2016.
48. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009;15(1):4-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19262443>. Accessed February 16, 2016.
49. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now? *J. Thorac. Oncol.* 2009;4(6):671-3. doi:10.1097/JTO.0b013e31819e7814.
50. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2009;4(5):568-77. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e.
51. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2014;9(11):1618-24. doi:10.1097/JTO.0000000000000334.
52. Rami-Porta R, Asamura H, Goldstraw P. Predicting the prognosis of lung cancer: the evolution of tumor, node and metastasis in the molecular age-challenges and opportunities. *Transl. lung cancer Res.* 2015;4(4):415-23. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2015.07.11.
53. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2015;10(11):1515-22. doi:10.1097/JTO.0000000000000673.
54. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung

- Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2015;10(12):1675-84. doi:10.1097/JTO.0000000000000678.
55. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2016;11(1):39-51. doi:10.1016/j.jtho.2015.09.009.
56. Sánchez de Cos J, Hernández JH, López MFJ, Sánchez SP, Gratacós AR, Porta RR. SEPAR guidelines for lung cancer staging. *Arch. Bronconeumol.* 2011;47(9):454-65. doi:10.1016/j.arbres.2011.06.013.
57. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WEE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi89-98. doi:10.1093/annonc/mdt241.
58. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):178S-201S. doi:10.1378/chest.07-1360.
59. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123(1 Suppl):137S-146S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12527573>. Accessed February 16, 2016.
60. Hwangbo B, Kim SK, Lee H-S, et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 2009;135(5):1280-7. doi:10.1378/chest.08-2019.
61. Sebro R, Aparici CM, Hernandez-Pampaloni M. FDG PET/CT evaluation of pathologically proven pulmonary lesions in an area of high endemic granulomatous disease. *Ann. Nucl. Med.* 2013;27(4):400-5. doi:10.1007/s12149-013-0695-7.
62. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)*

- 2002;359(9315):1388-93. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978336>. Accessed February 16, 2016.
63. Heusch P, Buchbender C, Köhler J, et al. Thoracic staging in lung cancer: prospective comparison of 18F-FDG PET/MR imaging and 18F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med.* 2014;55(3):373-8. doi:10.2967/jnumed.113.129825.
64. Dhillon SS, Dhillon JK, Yendamuri S. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer. *Expert Rev. Respir. Med.* 2011;5(6):835-50; quiz 851. doi:10.1586/ers.11.75.
65. Gomez M, Silvestri GA. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009;6(2):180-6. doi:10.1513/pats.200808-081LC.
66. Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64(9):757-62. doi:10.1136/thx.2008.109868.
67. Talebian M, von Bartheld MB, Braun J, et al. EUS-FNA in the preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;69(1):60-5. doi:10.1016/j.lungcan.2009.08.016.
68. Kuźdzał J, Szlubowski A. Ultrasound-guided transbronchial and transesophageal needle biopsy in the mediastinal staging of lung cancer. *Thorac. Surg. Clin.* 2012;22(2):191-203. doi:10.1016/j.thorsurg.2011.12.006.
69. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007;32(1):1-8. doi:10.1016/j.ejcts.2007.01.075.
70. De Leyn P, Doooms C, Kuźdzał J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014;45(5):787-98. doi:10.1093/ejcts/ezu028.
71. Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and remediastinoscopy. *Thorac. Surg. Clin.* 2012;22(2):177-89. doi:10.1016/j.thorsurg.2011.12.003.

72. Gould MK, Ananth L, Barnett PG. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007;131(2):383-8. doi:10.1378/chest.06-1261.
73. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch. Intern. Med.* 1997;157(8):849-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129544>. Accessed February 16, 2016.
74. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312(7023):71-2. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2349778&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 23, 2014.
75. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):108S-130S. doi:10.1378/chest.07-1353.
76. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237(2):395-400. doi:10.1148/radiol.2372041887.
77. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312(12):1227-36. doi:10.1001/jama.2014.11488.
78. Ashraf H, Dirksen A, Loft A, et al. Combined use of positron emission tomography and volume doubling time in lung cancer screening with low-dose CT scanning. *Thorax* 2011;66(4):315-9. doi:10.1136/thx.2010.136747.
79. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur. Respir. J.* 2009;34(1):17-41. doi:10.1183/09031936.00184308.
80. Benzo R, Kelley GA, Recchi L, Hofman A, Sciurba F. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Respir. Med.* 2007;101(8):1790-7. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.012.

81. Sekine Y, Chiyo M, Iwata T, et al. Perioperative rehabilitation and physiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Japanese J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Off. Publ. Japanese Assoc. Thorac. Surg. = Nihon Kyōbu Geka Gakkai zasshi* 2005;53(5):237-43. doi:10.1007/s11748-005-0032-8.
82. Jensik RJ. Miniresection of small peripheral carcinomas of the lung. *Surg. Clin. North Am.* 1987;67(5):951-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3629431>. Accessed February 20, 2016.
83. Pettiford BL, Schuchert MJ, Santos R, Landreneau RJ. Role of sublobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer. *Thorac. Surg. Clin.* 2007;17(2):175-90. doi:10.1016/j.thorsurg.2007.03.002.
84. Ginsberg RJ, Rubinstein L V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;60(3):615-22; discussion 622-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677489>. Accessed February 20, 2016.
85. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2005;92(6):1033-7. doi:10.1038/sj.bjc.6602414.
86. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2010;8(7):740-801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679538>. Accessed February 20, 2016.
87. Schuchert MJ, Abbas G, Pennathur A, et al. Sublobar resection for early-stage lung cancer. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010;22(1):22-31. doi:10.1053/j.semtcvs.2010.04.004.
88. Fernando HC, Landreneau RJ, Mandrekar SJ, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Impact of Brachytherapy on Local Recurrence Rates After Sublobar Resection : Results From ACOSOG Z4032 (Alliance), a Phase III Randomized Trial for High-Risk Operable Non – Small-Cell Lung Cancer. 2014;32(23). doi:10.1200/JCO.2013.53.4115.
89. Gaissert HA, Mathisen DJ, Moncure AC, Hilgenberg AD, Grillo HC, Wain JC. Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*

- 1996;111(5):948-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622318>. Accessed February 20, 2016.
90. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(31):5043-51. doi:10.1200/JCO.2008.16.4855.
 91. Douillard J, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P et. al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the ANITA Randomized Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72(3):695-701.
 92. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti G V., et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(21):3552-3559. doi:10.1200/JCO.2007.13.9030.
 93. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;99(2):406-13. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.09.033.
 94. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, et al. Randomized, Phase III Study of Weekly Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Standard Every-3-Weeks Administration of Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Previously Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(3):468-473. doi:10.1200/JCO.2007.13.1912.
 95. Raz DJ, Zell J a, Ou S-HI, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007;132(1):193-9. doi:10.1378/chest.06-3096.
 96. Wisnivesky JP, Halm E, Bonomi M, Powell C, Bagiella E. Effectiveness of radiation therapy for elderly patients with unresected stage I and II non-small cell lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;181(3):264-269. doi:10.1164/rccm.200907-1064OC.
 97. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. 2010;303(11).

98. Grutters JPC, Kessels AGH, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother. Oncol.* 2010;95(1):32-40. doi:10.1016/j.radonc.2009.08.003.
99. Ettinger DS, Wood DE, Chair Fred V, et al. NCCN Guidelines Version 4.2016 Panel Members Non-Small Cell Lung Cancer-Farber/Brigham and Women's Cancer Center.
100. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e278S-313S. doi:10.1378/chest.12-2359.
101. Bilal H, Mahmood S, Rajashanker B, Shah R. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012;15(2):258-65. doi:10.1093/icvts/ivs179.
102. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;84(5):1060-70. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.2354.
103. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(20):3290-6. doi:10.1200/JCO.2008.21.5681.
104. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(35):5153-9. doi:10.1200/JCO.2010.30.0731.
105. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, Langendijk JA. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81(4):e291-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.03.052.
106. Bradley JD, El Naqa I, Drzymala RE, Trovo M, Jones G, Denning MD. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer: the pattern of

- failure is distant. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;77(4):1146-50. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.017.
107. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):802-809. doi:10.1016/S1470-2045(12)70242-5.
108. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;75(3):677-82. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.042.
109. Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013;34(6):845-54. doi:10.1055/s-0033-1358554.
110. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet. Oncol.* 2015;16(6):630-7. doi:10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
111. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann. Oncol.* 2014;25(11):2134-46. doi:10.1093/annonc/mdu104.
112. Pan H, Simpson DR, Mell LK, Mundt AJ, Lawson JD. A survey of stereotactic body radiotherapy use in the United States. *Cancer* 2011;117(19):4566-72. doi:10.1002/cncr.26067.
113. Nagata Y, Hiraoka M, Mizowaki T, et al. Survey of stereotactic body radiation therapy in Japan by the Japan 3-D Conformal External Beam Radiotherapy Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;75(2):343-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.087.
114. Akhan O, Güler E, Akıncı D, Çiftçi T, Köse IÇ. Radiofrequency ablation for lung tumors: outcomes, effects on survival, and prognostic factors. *Diagn. Interv. Radiol.* 22(1):65-71. doi:10.5152/dir.2015.14378.

115. Hiraki T, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Kanazawa S. Radiofrequency ablation for early-stage nonsmall cell lung cancer. *Biomed Res. Int.* 2014;2014:152087. doi:10.1155/2014/152087.
116. Zhu JC, Yan TD, Morris DL. A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 2008;15(6):1765-74. doi:10.1245/s10434-008-9848-7.
117. Yamagami T, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Matsumoto T, Nishimura T. Pneumothorax as a complication of percutaneous radiofrequency ablation for lung neoplasms. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006;17(10):1625-9. doi:10.1097/01.RVI.0000236607.05698.4A.
118. Nour-Eldin N-EA, Naguib NNN, Saeed A-S, et al. Risk factors involved in the development of pneumothorax during radiofrequency ablation of lung neoplasms. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2009;193(1):W43-8. doi:10.2214/AJR.08.1457.
119. Kennedy SA, Milovanovic L, Dao D, Farrokhyar F, Midia M. Risk factors for pneumothorax complicating radiofrequency ablation for lung malignancy: a systematic review and meta-analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014;25(11):1671-81.e1. doi:10.1016/j.jvir.2014.07.025.
120. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh P V, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2000;174(1):57-9. doi:10.2214/ajr.174.1.1740057.
121. Huang L, Han Y, Zhao J, et al. Is radiofrequency thermal ablation a safe and effective procedure in the treatment of pulmonary malignancies? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011;39(3):348-51. doi:10.1016/j.ejcts.2010.06.004.
122. Crabtree T, Puri V, Timmerman R, et al. Treatment of stage I lung cancer in high-risk and inoperable patients: comparison of prospective clinical trials using stereotactic body radiotherapy (RTOG 0236), sublobar resection (ACOSOG Z4032), and radiofrequency ablation (ACOSOG Z4033). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013;145(3):692-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.10.038.
123. Bi N, Shedden K, Zheng X, Kong F-MS. Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Pooled Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;95(5):1378-90. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.04.016.

124. Schoellnast H, Deodhar A, Hsu M, et al. Recurrent non-small cell lung cancer: evaluation of CT-guided radiofrequency ablation as salvage therapy. *Acta Radiol.* 2012;53(8):893-9. doi:10.1258/ar.2012.110333.
125. Donington J, Ferguson M, Mazzone P, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons consensus statement for evaluation and management for high-risk patients with stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2012;142(6):1620-35. doi:10.1378/chest.12-0790.
126. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, et al. Long-term results of radiofrequency ablation treatment of stage I non-small cell lung cancer: a prospective intention-to-treat study. *J. Thorac. Oncol.* 2011;6(12):2044-51. doi:10.1097/JTO.0b013e31822d538d.
127. Spratt DE, Wu AJ, Adeseye V, et al. Recurrence Patterns and Second Primary Lung Cancers After Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications for Surveillance. *Clin. Lung Cancer* 2015. doi:10.1016/j.clcc.2015.09.006.
128. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16. doi:10.1093/JNCI/92.3.205.
129. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 2009;45(2):228-47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
130. Van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur. Radiol.* 2010;20(6):1456-67. doi:10.1007/s00330-009-1685-y.
131. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics* 24(4):985-97; discussion 998. doi:10.1148/rg.244035160.
132. Park KJ, Chung JY, Chun MS, Suh JH. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics* 20(1):83-98. doi:10.1148/radiographics.20.1.g00ja0483.

133. Larici AR, del Ciello A, Maggi F, et al. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiographics* 31(3):771-89. doi:10.1148/rg.313105096.
134. Trovo M, Linda A, El Naqa I, Javidan-Nejad C, Bradley J. Early and late lung radiographic injury following stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Lung Cancer* 2010;69(1):77-85. doi:10.1016/j.lungcan.2009.09.006.
135. Takeda A, Kunieda E, Ohashi T, Aoki Y, Koike N, Takeda T. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lung tumors from colorectal cancer and other primary cancers in comparison with primary lung cancer. *Radiother. Oncol.* 2011;101(2):255-259. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.033.
136. Dunlap NE, Yang W, McIntosh A, et al. Computed tomography-based anatomic assessment overestimates local tumor recurrence in patients with mass-like consolidation after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;84(5):1071-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.088.
137. Dahele M, Palma D, Lagerwaard F, Slotman B, Senan S. Radiological changes after stereotactic radiotherapy for stage I lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2011;6(7):1221-8. doi:10.1097/JTO.0b013e318219aac5.
138. Guckenberger M, Heilman K, Wulf J, Mueller G, Beckmann G, Flentje M. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiother. Oncol.* 2007;85(3):435-42. doi:10.1016/j.radonc.2007.10.044.
139. Kimura T, Matsuura K, Murakami Y, et al. CT appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;66(2):483-91. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.05.008.
140. Takeda A, Kunieda E, Takeda T, et al. Possible misinterpretation of demarcated solid patterns of radiation fibrosis on CT scans as tumor recurrence in patients receiving hypofractionated stereotactic radiotherapy for lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;70(4):1057-65. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.07.2383.

141. Takeda T, Takeda A, Kunieda E, et al. Radiation injury after hypofractionated stereotactic radiotherapy for peripheral small lung tumors: serial changes on CT. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2004;182(5):1123-8. doi:10.2214/ajr.182.5.1821123.
142. Bradley J. Radiographic response and clinical toxicity following SBRT for stage I lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007;2(7 Suppl 3):S118-24. doi:10.1097/JTO.0b013e318074e50c.
143. Linda A, Trovo M, Bradley JD. Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: a timeline and pattern of CT changes. *Eur. J. Radiol.* 2011;79(1):147-54. doi:10.1016/j.ejrad.2009.10.029.
144. Huang K, Dahele M, Senan S, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR) – Can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother. Oncol.* 2012;102(3):335-342. doi:10.1016/j.radonc.2011.12.018.
145. Libshitz HI, Sheppard DG. Filling in of radiation therapy-induced bronchiectatic change: a reliable sign of locally recurrent lung cancer. *Radiology* 1999;210(1):25-7. doi:10.1148/radiology.210.1.r99ja0725.
146. Bourgouin P, Cousineau G, Lemire P, Delvecchio P, Hébert G. Differentiation of radiation-induced fibrosis from recurrent pulmonary neoplasm by CT. *Can. Assoc. Radiol. J.* 1987;38(1):23-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2953733>. Accessed March 1, 2016.
147. Matsuo Y, Nagata Y, Mizowaki T, et al. Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. *Int. J. Clin. Oncol.* 2007;12(5):356-62. doi:10.1007/s10147-007-0691-9.
148. Faruqi S, Giuliani ME, Raziee H, et al. Interrater reliability of the categorization of late radiographic changes after lung stereotactic body radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;89(5):1076-83. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.04.042.
149. Raziee H, Hope A, Faruqi S, et al. Classification and Reporting of Late Radiographic Changes After Lung Stereotactic Body Radiotherapy: Proposing a New System. *Clin. Lung Cancer* 2015;16(6):e245-51. doi:10.1016/j.clcc.2015.05.008.

150. Peulen H, Mantel F, Guckenberger M, et al. Validation of High-Risk Computed Tomography Features for Detection of Local Recurrence After Stereotactic Body Radiation Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.04.003.
151. Kang H, Lee HY, Lee KS, Kim J-H. Imaging-based tumor treatment response evaluation: review of conventional, new, and emerging concepts. *Korean J. Radiol.* 2012;13(4):371-90. doi:10.3348/kjr.2012.13.4.371.
152. Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin. Nucl. Med.* 1996;26(4):308-14.
153. Tirkes T, Hollar MA, Tann M, Kohli MD, Akisik F, Sandrasegaran K. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics* 33(5):1323-41. doi:10.1148/rg.335125214.
154. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S. doi:10.2967/jnumed.108.057307.
155. Usmanij EA, de Geus-Oei L-F, Bussink J, Oyen WJG. Update on F-18-fluoro-deoxy-glucose-PET/computed tomography in nonsmall cell lung cancer. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015;21(4):314-21. doi:10.1097/MCP.0000000000000182.
156. Satoh Y, Onishi H, Nambu A, Araki T. Volume-based parameters measured by using FDG PET/CT in patients with stage I NSCLC treated with stereotactic body radiation therapy: prognostic value. *Radiology* 2014;270(1):275-81. doi:10.1148/radiol.13130652.
157. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015;42(2):328-354. doi:10.1007/s00259-014-2961-x.
158. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J. Nucl. Med.* 2004;45(9):1519-27.

159. Zhang H, Wroblewski K, Liao S, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden from (18)F-FDG PET in surgical patients with non-small-cell lung cancer. *Acad. Radiol.* 2013;20(1):32-40. doi:10.1016/j.acra.2012.07.002.
160. Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(1):e0146195. doi:10.1371/journal.pone.0146195.
161. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lu. *J. Thorac. Oncol.* 2008;3(1):6-12. doi:10.1097/JTO.0b013e31815e6d6b.
162. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Part. *J. Thorac. Oncol.* 2010;5(5):612-9. doi:10.1097/JTO.0b013e3181d0a4f5.
163. Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2014;9(6):834-42. doi:10.1097/JTO.0000000000000185.
164. Vera P, Mezzani-Saillard S, Edet-Sanson A, et al. FDG PET during radiochemotherapy is predictive of outcome at 1 year in non-small-cell lung cancer patients: a prospective multicentre study (RTEP2). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2014;41(6):1057-65. doi:10.1007/s00259-014-2687-9.
165. Huang W, Zhou T, Ma L, et al. Standard uptake value and metabolic tumor volume of ¹⁸F-FDG PET/CT predict short-term outcome early in the course of chemoradiotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2011;38(9):1628-35. doi:10.1007/s00259-011-1838-5.
166. Huang W, Fan M, Liu B, et al. Value of metabolic tumor volume on repeated 18F-FDG PET/CT for early prediction of survival in locally advanced non-small cell lung

- cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *J. Nucl. Med.* 2014;55(10):1584-90. doi:10.2967/jnumed.114.142919.
167. Huang W, Liu B, Fan M, et al. The early predictive value of a decrease of metabolic tumor volume in repeated (18)F-FDG PET/CT for recurrence of locally advanced non-small cell lung cancer with concurrent radiochemotherapy. *Eur. J. Radiol.* 2015;84(3):482-8. doi:10.1016/j.ejrad.2014.11.020.
168. Van Gómez López O, García Vicente AM, Honguero Martínez AF, Vega Caicedo CH, Jiménez Londoño GA PGV. Heterogeneidad tumoral valorada con FDG-PET/TC en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico: relación con parámetros metabólicos. *Rev Esp Med Nucl.* 2013;32(Supl 1).
169. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Nestle U, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(36):5301-10. doi:10.1200/JCO.2010.30.3271.
170. He Y-Q, Gong H-L, Deng Y-F, Li W-M. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2014;55(3):309-17. doi:10.1177/0284185113498536.
171. Antoniou AJ, Marcus C, Tahari AK, Wahl RL, Subramaniam RM. Follow-up or Surveillance (18)F-FDG PET/CT and Survival Outcome in Lung Cancer Patients. *J. Nucl. Med.* 2014;55(7):1062-8. doi:10.2967/jnumed.113.136770.
172. Clarke K, Taremi M, Dahele M, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for non-small cell lung cancer (NSCLC): is FDG-PET a predictor of outcome? *Radiother. Oncol.* 2012;104(1):62-6. doi:10.1016/j.radonc.2012.04.019.
173. Bollineni VR, Widder J, Pruim J, Langendijk JA, Wiegman EM. Residual ¹⁸F-FDG-PET uptake 12 weeks after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer predicts local control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83(4):e551-5. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.012.
174. Huang K, Dahele M, Senan S, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)--can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother. Oncol.* 2012;102(3):335-42. doi:10.1016/j.radonc.2011.12.018.

175. Hoopes DJ, Tann M, Fletcher JW, et al. FDG-PET and stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I non-small-cell lung cancer. 2007. doi:10.1016/j.lungcan.2006.12.009.
176. Zhang X, Liu H, Balter P, et al. Positron emission tomography for assessing local failure after stereotactic body radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83(5):1558-65. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.10.035.
177. Nakajima N, Sugawara Y, Kataoka M, et al. Differentiation of tumor recurrence from radiation-induced pulmonary fibrosis after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer: characterization of 18F-FDG PET/CT findings. *Ann. Nucl. Med.* 2013;27(3):261-70. doi:10.1007/s12149-012-0682-4.
178. Ebricht MI, Russo GA, Gupta A, Subramaniam RM, Fernando HC, Kachnic LA. Positron emission tomography combined with diagnostic chest computed tomography enhances detection of regional recurrence after stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013;145(3):709-15. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.024.
179. Takeda A, Kunieda E, Fujii H, et al. Evaluation for local failure by 18F-FDG PET/CT in comparison with CT findings after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for localized non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013;79(3):248-53. doi:10.1016/j.lungcan.2012.11.008.
180. Hayashi S, Tanaka H, Hoshi H. Imaging characteristics of local recurrences after stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: Evaluation of mass-like fibrosis. *Thorac. cancer* 2015;6(2):186-93. doi:10.1111/1759-7714.12162.
181. Vahdat S, Oermann EK, Collins SP, et al. CyberKnife radiosurgery for inoperable stage IA non-small cell lung cancer: 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography serial tumor response assessment. *J. Hematol. Oncol.* 2010;3:6. doi:10.1186/1756-8722-3-6.
182. Henderson MA, Hoopes DJ, Fletcher JW, et al. A pilot trial of serial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer treated with hypofractionated stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3):789-95. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.051.

183. Essler M, Wantke J, Mayer B, et al. Positron-emission tomography CT to identify local recurrence in stage I lung cancer patients 1 year after stereotactic body radiation therapy. *Strahlentherapie und Onkol. Organ der Dtsch. Röntgengesellschaft ... [et al]* 2013;189(6):495-501. doi:10.1007/s00066-013-0310-9.
184. Ferriols Lisart, R., Ferriols Lisart, F., Alós Alminana, M., & Magraner Gil J. Calidad de vida en oncología clínica. *Farm Hosp*, 1995;19(6):315-322.
185. Arrarás, J.I., Arias de la Vega, F., Asin, G., Arrazubi, V., Manterola, A. & Morilla I. La evaluación de la satisfacción con los cuidados en el paciente oncológico. El sistema de medida de la EORTC. *Rev. Interdiscip. Psicooncología* 2010;7(1):35-50.
186. Ganz PA. Quality of life and the patient with cancer. Individual and policy implications. *Cancer* 1994;74(4 Suppl):1445-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8062174>. Accessed February 9, 2016.
187. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 1993;85(5):365-376. doi:10.1093/jnci/85.5.365.
188. Cella DF, Tulsky DS. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. *Cancer Invest.* 1993;11(3):327-36.
189. Muthny FA, Koch U, Stump S. Quality of life in oncology patients. *Psychother. Psychosom.* 1990;54(2-3):145-60.
190. Cella DF. Quality of life: concepts and definition. *J. Pain Symptom Manage.* 1994;9(3):186-92.
191. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. *J. Clin. Oncol.* 1994;12(3):608-16.
192. Aaronson NK. Methodologic issues in assessing the quality of life of cancer patients. *Cancer* 1991;67(3 Suppl):844-50.
193. Aaronson NK. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues. *Control. Clin. Trials* 1989;10(4 Suppl):195S-208S.

194. Arrarás, J.I., Valerdi, J.J. & Hernández-Bronchud M. Calidad de vida en la enfermedad neoplásica. *Madrid Jassen-Cilag, S.A.* 2001.
195. Till JE. Quality of life measurements in cancer treatment. *Important Adv. Oncol.* 1992;189-204.
196. Bampoe J, Ritvo P, Bernstein M. Quality of life in patients with brain tumor: what's relevant in our quest for therapeutic efficacy. *Neurosurg. Focus* 1998;4(6):e6. doi:10.3171/foc.1998.4.1.7.
197. Cella DF. Quality of life: the concept. *J. Palliat. Care* 1992;8(3):8-13.
198. Feld R. Endpoints in cancer clinical trials: is there a need for measuring quality of life? *Support. Care Cancer* 1995;3(1):23-7.
199. Sanz Ortiz J. [Value and quantification of quality of life in Medicine]. *Med. clínica* 1991;96(2):66-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2023479>. Accessed February 9, 2016.
200. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>. Accessed October 14, 2015.
201. Auchter RM, Scholtens D, Adak S, Wagner H, Cella DF, Mehta MP. Quality of life assessment in advanced non-small-cell lung cancer patients undergoing an accelerated radiotherapy regimen: report of ECOG study 4593. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2001;50(5):1199-1206. doi:10.1016/S0360-3016(01)01604-2.
202. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur. J. Cancer* 1994;30A(5):635-42.
203. MacKeigan LD, Pathak DS. Overview of health-related quality-of-life measures. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1992;49(9):2236-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1524070>. Accessed February 9, 2016.

204. Etxeberria Y, Pérez-Izquierdo J, Badiola C, et al. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón. *Gac. Sanit.* 2001;15(1):25-31. doi:10.1016/S0213-9111(01)71514-2.
205. Rodríguez-Quintana R, Hernando-Trancho F, Cruzado JA, et al. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA, ESTADO EMOCIONAL Y ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD NEOPLÁSICA PULMONAR. 2012. doi:10.5209/rev_PSIC.2012.v9.n1.39140.
206. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values. 2008.
207. Lagerwaard FJ, Aaronson NK, Gundy CM, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S. Patient-reported quality of life after stereotactic ablative radiotherapy for early-stage lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2012;7(7):1148-54. doi:10.1097/JTO.0b013e318252cfef.
208. Movsas B, Moughan J, Sarna L, et al. Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of RTOG 9801. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(34):5816-22. doi:10.1200/JCO.2009.23.7420.
209. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual. Life Outcomes* 2009;7:102. doi:10.1186/1477-7525-7-102.
210. Pompili C, Salati M, Refai M, et al. Preoperative quality of life predicts survival following pulmonary resection in stage I non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013;43(5):905-10. doi:10.1093/ejcts/ezs532.
211. Ediebah DE, Coens C, Zikos E, et al. Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial. *Br. J. Cancer* 2014;110(10):2427-33. doi:10.1038/bjc.2014.208.
212. Grande GE, Farquhar MC, Barclay SIG, Todd CJ. Quality of life measures (EORTC QLQ-C30 and SF-36) as predictors of survival in palliative colorectal and lung cancer patients. *Palliat. Support. Care* 2009;7(3):289-97. doi:10.1017/S1478951509990216.

213. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011;11:353. doi:10.1186/1471-2407-11-353.
214. Ilonen IK, Räsänen J V, Knuuttila A, et al. Quality of life following lobectomy or bilobectomy for non-small cell lung cancer, a two-year prospective follow-up study. *Lung Cancer* 2010;70(3):347-51. doi:10.1016/j.lungcan.2010.03.010.
215. Balduyck B, Van Thielen J, Cogen A, et al. Quality of life evolution after pulmonary metastasectomy: a prospective study comparing isolated lung perfusion with standard metastasectomy. *J. Thorac. Oncol.* 2012;7(10):1567-673. doi:10.1097/JTO.0b013e3182641d74.
216. Burfeind WR, Tong BC, O'Branski E, et al. Quality of life outcomes are equivalent after lobectomy in the elderly. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008;136(3):597-604. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.02.093.
217. Kenny PM, King MT, Viney RC, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(2):233-41. doi:10.1200/JCO.2006.07.7230.
218. Pompili C, Brunelli A, Xiumé F, Refai M, Salati M, Sabbatini A. Predictors of postoperative decline in quality of life after major lung resections. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011;39(5):732-7. doi:10.1016/j.ejcts.2010.08.046.
219. Schulte T, Schniewind B, Walter J, Dohrmann P, Kuchler T, Kurdow R. Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;68(1):115-20. doi:10.1016/j.lungcan.2009.05.019.
220. Poghosyan H, Sheldon LK, Leveille SG, Cooley ME. Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2013;81(1):11-26. doi:10.1016/j.lungcan.2013.03.013.
221. Van der Voort van Zyp NC, Prévost J-B, van der Holt B, et al. Quality of life after stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;77(1):31-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.04.080.

222. Ubels RJ, Mokhles S, Andrinopoulou ER, et al. Quality of life during 5 years after stereotactic radiotherapy in stage I non-small cell lung cancer. *Radiat. Oncol.* 2015;10:98. doi:10.1186/s13014-015-0405-9.
223. Videtic GMM, Reddy CA, Sorenson L. A prospective study of quality of life including fatigue and pulmonary function after stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *Support. Care Cancer* 2013;21(1):211-8. doi:10.1007/s00520-012-1513-9.
224. Mathieu D, Campeau M-P, Bahig H, et al. Long-term quality of life in early-stage non-small cell lung cancer patients treated with robotic stereotactic ablative radiation therapy. *Pract. Radiat. Oncol.* 2015. doi:10.1016/j.prro.2014.12.002.
225. Sun V, Kim JY, Williams AC, Raz DJ, Sampath S, Ferrell B. Quality of life and symptoms following stereotactic body radiotherapy in early-stage lung cancer patients. *J. community Support. Oncol.* 2014;12(11):407-414. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4361026&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed April 21, 2016.
226. Lagerwaard FJ, Aaronson NK, Gundy CM, Haasbeek CJ a., Slotman BJ, Senan S. Patient-Reported Quality of Life After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2012;7(7):1148-1154. doi:10.1097/JTO.0b013e318252cfef.
227. Van Sörnsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Schuchhard-Schipper RH, et al. Dosimetric consequences of tumor mobility in radiotherapy of stage I non-small cell lung cancer--an analysis of data generated using "slow" CT scans. *Radiother. Oncol.* 2001;61(1):93-99.
228. Lagerwaard FJ, Versteegen NE, Haasbeek CJA, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83(1):348-53. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.06.2003.
229. Chen H, Louie A V., Boldt RG, et al. Quality of Life After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin. Lung Cancer* 2015;0(0):1195-1200. doi:10.1016/j.clcc.2015.12.009.

230. Von Meyenfeldt EM, Gooiker GA, van Gijn W, et al. The relationship between volume or surgeon specialty and outcome in the surgical treatment of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2012;7(7):1170-8. doi:10.1097/JTO.0b013e318257cc45.
231. Cheung MC, Hamilton K, Sherman R, et al. Impact of Teaching Facility Status and High-Volume Centers on Outcomes for Lung Cancer Resection: An Examination of 13,469 Surgical Patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2009;16(1):3-13. doi:10.1245/s10434-008-0025-9.
232. Powell HA, Tata LJ, Baldwin DR, Stanley RA, Khakwani A, Hubbard RB. Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit. *Thorax* 2013;68(9):826-34. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203123.
233. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(2):326-32. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.042.
234. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med. Phys.* 2010;37(8):4078. doi:10.1118/1.3438081.
235. Sahgal a, Roberge D, Schellenberg D, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* 2012;24(9):629-39. doi:10.1016/j.clon.2012.04.006.
236. Kirkbride P, Cooper T. Stereotactic body radiotherapy. Guidelines for commissioners, providers and clinicians: a national report. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* 2011;23(3):163-4. doi:10.1016/j.clon.2011.01.155.
237. HORSLEY V, CLARKE RH. THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE CEREBELLUM EXAMINED BY A NEW METHOD. *Brain* 1908;31(1).
238. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science* 1947;106(2754):349-50. doi:10.1126/science.106.2754.349.

- 239. LEKSELL L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir. Scand.* 1951;102(4):316-9.
- 240. Leksell L. Cerebral radiosurgery. I. Gammathalanotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chir. Scand.* 1968;134(8):585-95.
- 241. Hamilton AJ, Lulu BA, Fosmire H, Stea B, Cassady JR. Preliminary clinical experience with linear accelerator-based spinal stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 1995;36(2):311-9.
- 242. Lax I, Blomgren H, Näslund I, Svanström R. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994;33(6):677-83.
- 243. Elkind MM, Sutton H. Radiation response of mammalian cells grown in culture I. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. 1960. *Radiat. Res.* 2012;178(2):AV8-26.
- 244. Fowler JF, Welsh JS, Howard SP. Loss of biological effect in prolonged fraction delivery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;59(1):242-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.01.004.
- 245. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother. Oncol.* 1997;44(2):111-21.
- 246. Balagamwala EH, Chao ST, Suh JH. Principles of radiobiology of stereotactic radiosurgery and clinical applications in the central nervous system. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2012;11(1):3-13.
- 247. Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003;300(5622):1155-9. doi:10.1126/science.1082504.
- 248. Fuks Z, Kolesnick R, Chin L, et al. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell* 2005;8(2):89-91. doi:10.1016/j.ccr.2005.07.014.

249. Hopewell J, Withers HR. Proposition: long-term changes in irradiated tissues are due principally to vascular damage in the tissues. *Med. Phys.* 1998;25(12):2265-8. doi:10.1118/1.598455.
250. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin. Radiat. Oncol.* 2008;18(4):240-3. doi:10.1016/j.semradonc.2008.04.005.
251. Kirkpatrick JP, Brenner DJ, Orton CG. Point/Counterpoint. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Med. Phys.* 2009;36(8):3381-4. doi:10.1118/1.3157095.
252. Serna A, Alcaraz M, Navarro JL, Acevedo C, Vicente V, Canteras M. Biological dosimetry and Bayesian analysis of chromosomal damage in thyroid cancer patients. *Radiat. Prot. Dosimetry* 2008;129(4):372-80. doi:10.1093/rpd/ncm444.
253. Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982;8(11):1981-97.
254. Peck JW, Gibbs FA. Mechanical assay of consequential and primary late radiation effects in murine small intestine: alpha/beta analysis. *Radiat. Res.* 1994;138(2):272-81.
255. Marks LB. Extrapolating hypofractionated radiation schemes from radiosurgery data: regarding Hall et al., IJROBP 21:819-824; 1991 and Hall and Brenner, IJROBP 25:381-385; 1993. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;32(1):274-6. doi:10.1016/0360-3016(95)91425-R.
256. Garcia LM, Wilkins DE, Raaphorst GP. Alpha/beta ratio: A dose range dependence study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;67(2):587-93. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.10.017.
257. Garcia-Barros M. Tumor Response to Radiotherapy Regulated by Endothelial Cell Apoptosis. *Science (80-.).* 2003;300(5622):1155-1159. doi:10.1126/science.1082504.
258. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell* 2005;8(2):89-91. doi:10.1016/j.ccr.2005.07.014.

259. Harada H. Hypoxia-inducible factor 1-mediated characteristic features of cancer cells for tumor radioresistance. doi:10.1093/jrr/rrw012.
260. Benedict SH, Lin PS, Zwicker RD, Huang DT, Schmidt-Ullrich RK. The biological effectiveness of intermittent irradiation as a function of overall treatment time: development of correction factors for linac-based stereotactic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997;37(4):765-9.
261. GRAY LH, CONGER AD, EBERT M, HORNSEY S, SCOTT OC. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br. J. Radiol.* 1953;26(312):638-48. doi:10.1259/0007-1285-26-312-638.
262. Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nat. Rev. Cancer* 2004;4(6):437-47. doi:10.1038/nrc1367.
263. Brown JM, Diehn M, Loo BW, Jr. Stereotactic ablative radiotherapy should be combined with a hypoxic cell radiosensitizer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;78(2):323-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.070.
264. Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, Chang JY. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? *Nat Rev Clin Oncol* 2016;advance on. doi:10.1038/nrclinonc.2016.30.
265. Lock M, Muinuddin A, Kocha WI, Dinniwel R, Rodrigues G, D'souza D. Abscopal Effects: Case Report and Emerging Opportunities. *Curēus* 2015;7(10):e344. doi:10.7759/cureus.344.
266. Hiniker SM, Chen DS, Reddy S, et al. A systemic complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy. *Transl. Oncol.* 2012;5(6):404-7.
267. Crittenden M, Kohrt H, Levy R, et al. Current clinical trials testing combinations of immunotherapy and radiation. *Semin. Radiat. Oncol.* 2015;25(1):54-64. doi:10.1016/j.semradonc.2014.07.003.
268. Daly ME, Monjazebe AM, Kelly K, et al. Clinical Trials Integrating Immunotherapy and Radiation for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2015;10(12):1685-93. doi:10.1097/JTO.0000000000000686.

269. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat. Rev.* 2015;41(6):503-10. doi:10.1016/j.ctrv.2015.03.011.
270. Wargo JA, Reuben A, Cooper ZA, Oh KS, Sullivan RJ. Immune Effects of Chemotherapy, Radiation, and Targeted Therapy and Opportunities for Combination With Immunotherapy. *Semin. Oncol.* 2015;42(4):601-16. doi:10.1053/j.seminoncol.2015.05.007.
271. Demaria S, Pilonis KA, Vanpouille-Box C, Golden EB, Formenti SC. The optimal partnership of radiation and immunotherapy: from preclinical studies to clinical translation. *Radiat. Res.* 2014;182(2):170-81. doi:10.1667/RR13500.1.
272. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology* 2015;4(11):e1046028. doi:10.1080/2162402X.2015.1046028.
273. Marín A, Martín M, Liñán O, et al. Bystander effects and radiotherapy. *Reports Pract. Oncol. Radiother. J. Gt. Cancer Cent. Pozn. Polish Soc. Radiat. Oncol.* 2015;20(1):12-21. doi:10.1016/j.rpor.2014.08.004.
274. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr. Probl. Cancer* 40(1):25-37. doi:10.1016/j.currproblcancer.2015.10.001.
275. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol.* 1995;34(6):861-70.
276. Whyte RI, Crownover R, Murphy MJ, et al. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2003;75(4):1097-101.
277. Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Stereotactic single high dose irradiation of lung tumors under respiratory gating. *Radiother. Oncol.* 2002;63(2):159-63.
278. Hof H, Muentert M, Oetzel D, Hoess A, Debus J, Herfarth K. Stereotactic single-dose radiotherapy (radiosurgery) of early stage nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). *Cancer* 2007;110(1):148-55. doi:10.1002/cncr.22763.

279. Videtic GM, Hu C, Singh A, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Protocol 0915: A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2013;87(2):S3. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.016.
280. Videtic GMM, Hu C, Singh AK, et al. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;93(4):757-64. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.2260.
281. Timmerman R, Papiez L, McGarry R, et al. Extracranial stereotactic radioablation: results of a phase I study in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;124(5):1946-55.
282. Timmerman R. Extracranial Stereotactic Radioablation *. *CHEST J.* 2003;124(5):1946. doi:10.1378/chest.124.5.1946.
283. Onishi H, Shirato H, Fujino M, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer : Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. 2007;2(7):94-100.
284. Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2004;101(7):1623-1631. doi:10.1002/cncr.20539.
285. Wulf J, Baier K, Mueller G, Flentje MP. Dose-response in stereotactic irradiation of lung tumors. *Radiother. Oncol.* 2005;77(1):83-7. doi:10.1016/j.radonc.2005.09.003.
286. Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, Thiele W, Mueller G, Flentje M. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;60(1):186-96. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.060.
287. Zhang J, Yang F, Li B, et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81(4):e305-16. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.034.

288. Koshy M, Malik R, Weichselbaum RR, Sher DJ. Increasing radiation therapy dose is associated with improved survival in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;91(2):344-50. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.10.002.
289. Guckenberger M, Allgäuer M, Appold S, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2013;8(8):1050-8. doi:10.1097/JTO.0b013e318293dc45.
290. Ricardi U, Riccardo A, Guarneri A, et al. Lung Cancer Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer : Results of a prospective trial. *Lung Cancer* 2010;68(1):72-77. doi:10.1016/j.lungcan.2009.05.007.
291. Bral S, Gevaert T, Linthout N, et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;80(5):1343-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.056.
292. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82(3):1149-56. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.03.005.
293. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg.* 2014;149(12):1244-53. doi:10.1001/jamasurg.2014.556.
294. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(6):928-35. doi:10.1200/JCO.2009.25.0928.
295. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010;140(2):377-86. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.12.054.
296. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81(5):1352-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1751.

297. Verstegen NE, Oosterhuis JWA, Palma DA, et al. Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Ann. Oncol.* 2013;24(6):1543-8. doi:10.1093/annonc/mdt026.
298. Mokhles S, Verstegen N, Maat APWM, et al. Comparison of clinical outcome of stage I non-small cell lung cancer treated surgically or with stereotactic radiotherapy: Results from propensity score analysis. *Lung Cancer* 2015;87(3):283-289. doi:10.1016/j.lungcan.2015.01.005.
299. Timmerman R, Galvin J, Gore E, Pass H. *A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Operable Stage I/II Non-Small Cell Lung Cancer.*; 2014.
300. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. Prospective Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Both Operable and Inoperable T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0403. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;93(5):989-96. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.2278.
301. Rusthoven CG, Kavanagh BD, Karam SD. Improved survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) over lobectomy for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): addressing the fallout of disruptive randomized data. 2015;3(11):1-7. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.15.
302. Wang J, Zuo Z, Zhang H, Li W, Wang K. [Comparison of Clinical Outcomes of VATS and SBRT in the Treatment of NSCLC]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2016;19(3):136-46. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.03.04.
303. Nagata Y, Hiraoka M, Shibata T, et al. A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Operable T1N0M0 Non-small Cell Lung Cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG0403). *Int. J. Radiat. Oncol.* 2010;78(3):S27-S28. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.104.
304. Boily G, Filion É, Rakovich G, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for the Treatment of Early-stage Non-Small-Cell Lung Cancer: CEPO Review and Recommendations. *J. Thorac. Oncol.* 2015;10(6):872-882. doi:10.1097/JTO.0000000000000524.

305. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303(11):1070-6. doi:10.1001/jama.2010.261.
306. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;63(5):1427-31. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.034.
307. Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):666-670. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11597807.
308. Timmerman R, Mcgarry R, Yiannoutsos C, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Excessive Toxicity When Treating Central Tumors in a Phase II Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Medically Inoperable Early-Stage Lung Cancer. 2006;24(30):4833-4839. doi:10.1200/JCO.2006.07.5937.
309. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract. Radiat. Oncol.* 6(2):e27-33. doi:10.1016/j.prro.2015.09.012.
310. Joyner M, Salter BJ, Papanikolaou N, Fuss M. Stereotactic body radiation therapy for centrally located lung lesions. *Acta Oncol. (Madr).* 2006;45(7):802-807. doi:10.1080/02841860600915322.
311. Nuyttens JJ, Moiseenko V, McLaughlin M, Jain S, Herbert S, Grimm J. Esophageal Dose Tolerance in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 2016;26(2):120-8. doi:10.1016/j.semradonc.2015.11.006.
312. Duijm M, Schillemans W, Aerts JG, Heijmen B, Nuyttens JJ. Dose and Volume of the Irradiated Main Bronchi and Related Side Effects in the Treatment of Central Lung Tumors With Stereotactic Radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 2016;26(2):140-8. doi:10.1016/j.semradonc.2015.11.002.

313. Lagerwaard FRJL, Aasbeek COJAH, Mit EGFS, Lotman BENJS, Enan SS. OUTCOMES OF RISK-ADAPTED FRACTIONATED STEREOTACTIC RADIOTHERAPY FOR STAGE I NON – SMALL-CELL LUNG CANCER. 2008;70(3):685-692. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.053.
314. Xia T, Li H, Sun Q, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;66(1):117-25. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.013.
315. Chang JY, Balter PA, Dong L, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72(4):967-71. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.08.001.
316. Chang JY, Li Q-Q, Xu Q-Y, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a “no fly zone”. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;88(5):1120-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.01.022.
317. Li Q, Swanick CW, Allen PK, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) using 70 Gy in 10 fractions for non-small cell lung cancer: exploration of clinical indications. *Radiother. Oncol.* 2014;112(2):256-61. doi:10.1016/j.radonc.2014.07.010.
318. Bezjak A, Paulus R, Gaspar LE, et al. Primary Study Endpoint Analysis for NRG Oncology/RTOG 0813 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Centrally Located Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int. J. Radiat. Oncol.* 2016;94(1):5-6. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.10.040.
319. Chen H, Louie A V. SABR vs. Limited Resection for Non-small Cell Lung Cancer: Are We Closer to an Answer? *Curr. Treat. Options Oncol.* 2016;17(6):27. doi:10.1007/s11864-016-0407-3.
320. Tekatli H, Haasbeek N, Dahele M, et al. Outcomes of Hypofractionated High-Dose Radiotherapy in Poor-Risk Patients with “Ultracentral” Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2016;11(7):1081-9. doi:10.1016/j.jtho.2016.03.008.
321. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, et al. A Collaborative Analysis of Stereotactic Lung Radiotherapy Outcomes for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer Using Daily Online Cone-Beam Computed Tomography Image-Guided Radiotherapy. *J. Thorac. Oncol.* 2012;7(9):1382-1393. doi:10.1097/JTO.0b013e318260e00d.

322. Zhao J, Yorke ED, Li L, et al. Simple Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;95(5):1357-66. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.03.024.
323. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, Straube W, Galvin J. Long-term Results of RTOG 0236: A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Medically Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiat. Oncol. Biol.* 2014;90:S30. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.135.
324. Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, et al. Impact of Pretreatment Interstitial Lung Disease on Radiation Pneumonitis and Survival after Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2015;10(1):116-125. doi:10.1097/JTO.0000000000000359.
325. Liu H, Zhang X, Vinogradskiy YY, Swisher SG, Komaki R, Chang JY. Predicting radiation pneumonitis after stereotactic ablative radiation therapy in patients previously treated with conventional thoracic radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;84(4):1017-23. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.02.020.
326. Murray L, Karakaya E, Hinsley S, et al. Lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR): dosimetric considerations for chest wall toxicity. *Br. J. Radiol.* 2016;89(1058):20150628. doi:10.1259/bjr.20150628.
327. Dunlap NE, Cai J, Biedermann GB, et al. Chest Wall Volume Receiving >30 Gy Predicts Risk of Severe Pain and/or Rib Fracture After Lung Stereotactic Body Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2010;76(3):796-801. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.027.
328. Stephans KL, Djemil T, Tendulkar RD, et al. Prediction of Chest Wall Toxicity From Lung Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT). *Int. J. Radiat. Oncol.* 2012;82(2):974-980. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.002.
329. Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, et al. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC : Dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother. Oncol.* 2009;93(3):408-413. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.018.

330. Daly ME, Perks JR, Chen AM. Patterns-of-Care for Thoracic Stereotactic Body Radiotherapy among Practicing Radiation Oncologists in the United States. *JTO Acquis.* 2013;8(2):202-207. doi:10.1097/JTO.0b013e318279155f.
331. Li W, Purdie TG, Taremi M, et al. Effect of Immobilization and Performance Status on Intrafraction Motion for Stereotactic Lung Radiotherapy: Analysis of 133 Patients. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2011;81(5):1568-1575. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.035.
332. Shah C, Kestin LL, Hope AJ, et al. Required target margins for image-guided lung SBRT: Assessment of target position intrafraction and correction residuals. *Pract. Radiat. Oncol.* 2013;3(1):67-73. doi:10.1016/j.prro.2012.03.004.
333. Li W, Purdie TG, Taremi M, et al. Effect of immobilization and performance status on intrafraction motion for stereotactic lung radiotherapy: analysis of 133 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81(5):1568-75. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.035.
334. Rico M, Martínez E, Pellejero S, et al. Influence of different treatment techniques and clinical factors over the intrafraction variation on lung stereotactic body radiotherapy. *Clin. Transl. Oncol.* 2016;18(10):1011-1018. doi:10.1007/s12094-015-1475-8.
335. Jain P, Baker a, Distefano G, Scott a JD, Webster GJ, Hatton MQ. Stereotactic ablative radiotherapy in the UK: current status and developments. *Br. J. Radiol.* 2013;86(1029):20130331. doi:10.1259/bjr.20130331.
336. Hurkmans CW, Cuijpers JP, Lagerwaard FJ, et al. Recommendations for implementing stereotactic radiotherapy in peripheral stage IA non-small cell lung cancer: report from the Quality Assurance Working Party of the randomised phase III ROSEL study. *Radiat. Oncol.* 2009;4:1. doi:10.1186/1748-717X-4-1.
337. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;59(1):78-86. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.044.
338. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother. Oncol.* 2002;62(1):51-60. doi:10.1016/S0167-8140(01)00470-4.

339. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D, et al. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;63(5):1432-41. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.016.
340. Ashamalla H, Rafla S, Parikh K, et al. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;63(4):1016-23. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.021.
341. Fox JL, Rengan R, O'Meara W, et al. Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;62(1):70-5. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.09.020.
342. Steenbakkers RJHM, Duppen JC, Fitton I, et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;64(2):435-48. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.06.034.
343. Harada T, Shirato H, Ogura S, et al. Real-time tumor-tracking radiation therapy for lung carcinoma by the aid of insertion of a gold marker using bronchofiberscopy. *Cancer* 2002;95(8):1720-1727. doi:10.1002/cncr.10856.
344. Zhang T, Keller H, O'Brien MJ, Mackie TR, Paliwal B. Application of the spirometer in respiratory gated radiotherapy. *Med. Phys.* 2003;30(12):3165. doi:10.1118/1.1625439.
345. Berson AM, Emery R, Rodriguez L, et al. Clinical experience using respiratory gated radiation therapy: Comparison of free-breathing and breath-hold techniques. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2004;60(2):419-426. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.03.037.
346. Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H, Jiang SB. Residual motion of lung tumors in end-of-inhale respiratory gated radiotherapy based on external surrogates. *Med. Phys.* 2006;33(11):4149. doi:10.1118/1.2358197.
347. Kitamura K, Shirato H, Seppenwoolde Y, et al. Three-dimensional intrafractional movement of prostate measured during real-time tumor-tracking radiotherapy in supine and prone treatment positions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1117-1123. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12128110.

348. Rietzel E, Liu AK, Doppke KP, et al. Design of 4D treatment planning target volumes. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2006;66(1):287-295. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.05.024.
349. Coolens C, Evans PM, Seco J, et al. The susceptibility of IMRT dose distributions to intrafraction organ motion: An investigation into smoothing filters derived from four dimensional computed tomography data. *Med. Phys.* 2006;33(8):2809. doi:10.1118/1.2219329.
350. Papiez L, Rangaraj D, Keall P. Real-time DMLC IMRT delivery for mobile and deforming targets. *Med. Phys.* 2005;32(9):3037. doi:10.1118/1.1987967.
351. Webb S, Keall P J KVRVSS and MR, Lujan A E BJM and THRK, et al. Limitations of a simple technique for movement compensation via movement-modified fluence profiles. *Phys. Med. Biol.* 2005;50(14):N155-N161. doi:10.1088/0031-9155/50/14/N02.
352. Neicu T, Berbeco R, Wolfgang J, et al. Synchronized moving aperture radiation therapy (SMART): improvement of breathing pattern reproducibility using respiratory coaching. *Phys. Med. Biol.* 2006;51(3):617-636. doi:10.1088/0031-9155/51/3/010.
353. Gierga DP, Chen GT., Kung JH, Betke M, Lombardi J, Willett CG. Quantification of respiration-induced abdominal tumor motion and its impact on IMRT dose distributions. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2004;58(5):1584-1595. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.077.
354. Kong F-MS, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011;81(5):1442-57. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.1977.
355. Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;72(5):1362-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.004.

356. Ezhil M, Vedam S, Balter P, et al. Determination of patient-specific internal gross tumor volumes for lung cancer using four-dimensional computed tomography. *Radiat. Oncol.* 2009;4(1):4. doi:10.1186/1748-717X-4-4.
357. Xiao Y, Papiez L, Paulus R, et al. Dosimetric evaluation of heterogeneity corrections for RTOG 0236: stereotactic body radiotherapy of inoperable stage I-II non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;73(4):1235-42. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.019.
358. Yu CX, Bortfeld T BJBR and SW, Bortfeld T R KDLWTJ and BAL, et al. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys. Med. Biol.* 1995;40(9):1435-1449. doi:10.1088/0031-9155/40/9/004.
359. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. *Med. Phys.* 2008;35(1):310. doi:10.1118/1.2818738.
360. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(10):1579-84. doi:10.1200/JCO.2008.19.6386.
361. Shaw E, Kline R, Gillin M, et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;27(5):1231-9.
362. Purdie TG, Moseley DJ, Bissonnette J-P, et al. Respiration correlated cone-beam computed tomography and 4DCT for evaluating target motion in Stereotactic Lung Radiation Therapy. *Acta Oncol.* 2006;45(7):915-22. doi:10.1080/02841860600907345.
363. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* 2012;24(9):629-39. doi:10.1016/j.clon.2012.04.006.
364. Kirkbride P, Cooper T. Stereotactic body radiotherapy. Guidelines for commissioners, providers and clinicians: a national report. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* 2011;23(3):163-4. doi:10.1016/j.clon.2011.01.155.

365. Lung cancer: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121>. Accessed May 4, 2016.
366. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, et al. Definition of stereotactic body radiotherapy: principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2014;190(1):26-33. doi:10.1007/s00066-013-0450-y.
367. Buyyounouski MK, Balter P, Lewis B, et al. Stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: report of the ASTRO Emerging Technology Committee. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;78(1):3-10. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.010.
368. Timmerman R, Abdulrahman R. Stereotactic Body Radiation Therapy for Thoracic Cancers : Recommendations for Patient Selection , Setup and Therapy. 2011;43:395-411.
369. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(10):1572-8. doi:10.1200/JCO.2008.19.6329.
370. Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2011;12(2):3368.
371. Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer* 2007;57(3):253-60. doi:10.1016/j.lungcan.2007.03.012.
372. Rami-Porta R, Ball D CJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for the Revision of the T Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. 2007;2(7):593-602.
373. Damhuis R, Coonar A, Plaisier P, et al. A case-mix model for monitoring of postoperative mortality after surgery for lung cancer. *Lung Cancer* 2006;51(1):123-9. doi:10.1016/j.lungcan.2005.08.007.
374. Vest MT, Herrin J, Soulos PR, et al. Use of new treatment modalities for non-small cell lung cancer care in the medicare population. *Chest* 2013;143(2):429-435. doi:10.1378/chest.12-1149.

375. Haasbeek CJA, Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Slotman B, Senan S. Early-stage lung cancer in elderly patients: A population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann. Oncol.* 2012;23(10):2743-2747. doi:10.1093/annonc/mds081.
376. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303(11):1070-6. doi:10.1001/jama.2010.261.
377. Palma DA, Senan S. Improving Outcomes for High-Risk Patients With Early-Stage Non – Small-Cell Lung Cancer : Insights from Population-Based Data and the Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy. *CLLC* 2013;14(1):1-5. doi:10.1016/j.cllic.2012.06.005.
378. Uematsu M, Shioda a, Tahara K, et al. Focal, high dose, and fractionated modified stereotactic radiation therapy for lung carcinoma patients: a preliminary experience. *Cancer* 1998;82(6):1062-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506350>.
379. Ramella S, Maranzano E, Frata P, et al. Radiotherapy in Italy for non-small cell lung cancer: patterns of care survey. *Tumori* 98(1):66-78. doi:10.1700/1053.11502.
380. Kestin L, Grills I, Guckenberger M, et al. Dose-response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) delivered via online image guidance. *Radiother. Oncol.* 2014;110(3):499-504. doi:10.1016/j.radonc.2014.02.002.
381. Hanna GG, van Sörnsen de Koste JR, Dahele MR, et al. Defining target volumes for stereotactic ablative radiotherapy of early-stage lung tumours: a comparison of three-dimensional 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and four-dimensional computed tomography. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* 2012;24(6):e71-80. doi:10.1016/j.clon.2012.03.002.
382. Fuss M, Salter BJ, Herman TS, Thomas CR. Metabolic PET Imaging for Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Planning and Therapy Response Assessment of Pulmonary Malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2005;63:S412. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.701.

383. Lovinfosse P, Janvary ZL, Coucke P, et al. FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2016;43(8):1453-60. doi:10.1007/s00259-016-3314-8.
384. Pyka T, Bundschuh RA, Andratschke N, et al. Textural features in pre-treatment [F18]-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy. *Radiat. Oncol.* 2015;10:100. doi:10.1186/s13014-015-0407-7.
385. Takahashi N, Yamamoto T, Matsushita H, et al. Metabolic tumor volume on FDG-PET/CT is a possible prognostic factor for Stage I lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy: a retrospective clinical study. *J. Radiat. Res.* 2016. doi:10.1093/jrr/rrw048.
386. Vu CC, Matthews R, Kim B, Franceschi D, Bilfinger T V, Moore WH. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis from ¹⁸F-FDG PET/CT in patients undergoing stereotactic body radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Nucl. Med. Commun.* 2013;34(10):959-63. doi:10.1097/MNM.0b013e32836491a9.
387. Kohutek ZA, Wu AJ, Zhang Z, et al. FDG-PET maximum standardized uptake value is prognostic for recurrence and survival after stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015;89(2):115-20. doi:10.1016/j.lungcan.2015.05.019.
388. Louie AV et al. Measuring the Population Impact of Introducing Stereotactic Ablative Radiotherapy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer in Canada. 2014:880-885.
389. Sher DJS, Wee JO, Punglia RS. COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY AND RADIOFREQUENCY ABLATION FOR MEDICALLY INOPERABLE , EARLY-STAGE NON – SMALL CELL LUNG CANCER. 2011;81(5):767-774. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.074.
390. Smith BD, Jiang J, Chang JY, et al. ScienceDirect Cost-effectiveness of stereotactic radiation , sublobar resection , and lobectomy for early non-small cell lung cancers in older adults. *J. Geriatr. Oncol.* 2016;6(4):324-331. doi:10.1016/j.jgo.2015.05.002.
391. Bral S, Van Parijs H, Soete G, et al. A feasibility study of image-guided hypofractionated conformal arc therapy for inoperable patients with localized non-

- small cell lung cancer. *Radiother. Oncol.* 2007;84(3):252-6. doi:10.1016/j.radonc.2007.07.010.
392. Dunlap NE, Larner JM, Read PW, et al. Size matters: a comparison of T1 and T2 peripheral non-small-cell lung cancers treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010;140(3):583-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.01.046.
393. Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy following a clinical diagnosis of stage I NSCLC: comparison with a contemporaneous cohort with pathologically proven disease. *Radiother. Oncol.* 2011;101(2):250-4. doi:10.1016/j.radonc.2011.09.017.
394. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e93S-120S. doi:10.1378/chest.12-2351.
395. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005;128(4):2490-6. doi:10.1378/chest.128.4.2490.
396. Mehta HJ, Ravenel JG, Shaftman SR, et al. The utility of nodule volume in the context of malignancy prediction for small pulmonary nodules. *Chest* 2014;145(3):464-72. doi:10.1378/chest.13-0708.
397. Balekian AA, Silvestri GA, Simkovich SM, et al. Accuracy of clinicians and models for estimating the probability that a pulmonary nodule is malignant. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013;10(6):629-35. doi:10.1513/AnnalsATS.201305-107OC.
398. Louie A V, Senan S, Patel P, et al. When Is a Biopsy-Proven Diagnosis Necessary Before Stereotactic Ablative Radiotherapy for Lung Cancer? *Chest* 2014;146(4):1021-1028. doi:10.1378/chest.13-2924.
399. Tekatli H, Tetar S, Warner A, et al. 197PD: Identifying dosimetric predictors of toxicity in multiple lung tumors treated with stereotactic ablative radiotherapy (SABR). *J. Thorac. Oncol.* 2016;11(4):S143. doi:10.1016/S1556-0864(16)30306-9.

400. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;88(5):1092-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.12.050.
401. Arraras JL, Prujá E, Marcos M, et al. El cuestionario de Calidad de Vida para cáncer de pulmón de la EORTC QLQ-LC13. Estudio de validación para nuestro país. *Oncol.* 2000;127-134.
402. Mahasittiwat P, Yuan S, Xie C, et al. Metabolic Tumor Volume on PET Reduced More than Gross Tumor Volume on CT during Radiotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with 3DCRT or SBRT. *J. Radiat. Oncol.* 2013;2(2):191-202. doi:10.1007/s13566-013-0091-x.
403. Pastis NJ, Greer TJ, Tanner NT, et al. Assessing the usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT scan after stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Chest* 2014;146(2):406-11. doi:10.1378/chest.13-2281.
404. Fuss M, Salter BJ, Herman TS, Thomas CR. The Evaluation of Inter-Observer Variation 2306 Metabolic PET Imaging for Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Planning and Therapy Response Assessment of Pulmonary Malignancies. *Physics (College Park, Md)*. 2005;63(2):2005-2005. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.701.

XII. ANEXOS

ANEXO 1: PROTOCOLO CLÍNICO SBRT PARA CÁNCER DE PULMÓN



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA TORÁCICA PARA TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PULMÓN EN ESTADIOS INICIALES

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de pulmón continúa siendo la primera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial y en nuestro país¹. El 20 % de los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón se diagnostica en estadios iniciales². La supervivencia a 5 años aún para estos estadios es pobre, siendo del 60-80% para estadios I y del 40-50% para los estadios II³. El tratamiento de elección es la lobectomía, que conlleva una mortalidad perioperatoria del 2-4 % en pacientes con moderada comorbilidad asociada y hasta del 17% en el caso de pacientes con alto riesgo quirúrgico⁴. Dado que el cáncer de pulmón predomina en ancianos con comorbilidades asociadas, hasta un 25% de los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón en estadio I son inoperables o rechazan la cirugía. Para estos casos, las opciones de tratamiento distintas a la RT estereotáctica (SBRT) torácica son pobres y con pocas probabilidades de éxito (radiofrecuencia, RT externa conformada convencional – Control Local 30-50% y supervivencia global del 10-30%), y la observación objetiva una mortalidad por cáncer superior al 50% y una supervivencia global a 5 años que no supera el 10%⁵.

Dado que la SBRT ofrece un control local a 3 años cercano al 90% y una supervivencia global a 3 años superior al 50% en pacientes con cáncer de pulmón en estadios iniciales (estadio I o II) inoperables⁶⁻⁹ o de alto riesgo quirúrgico¹⁰, el tratamiento estándar para estos pacientes ha pasado de ser la RT conformada convencional o la observación, a ser la SBRT torácica, a pesar de no haber publicados resultados de estudios randomizados.

Redactado por Dra. Alcántara

Página 1

La RT estereotáxica extracraneal (SBRT) o también llamada RT estereotáxica ablativa (SABR) administra altas dosis de radiación en muy pocas fracciones (habitualmente 1 a 8 fracciones) sobre un volumen relativamente pequeño en condiciones estereotáxicas para la localización del volumen a tratar. La SBRT precisa alto nivel de conocimiento de la técnica y un estricto control de calidad dado que se administran altas dosis de RT en cada fracción con alto nivel de precisión; una pérdida de exactitud en su administración provocaría drásticos cambios en la posibilidad de cura y en las probabilidades de toxicidad. Es por tanto un tratamiento que demanda la adecuada selección de pacientes basada en evidencia científica publicada, planificación minuciosa para alcanzar buen cubrimiento del blanco con la dosis necesaria evitando los órganos sanos adyacentes, inmovilización precisa para la reproducibilidad del tratamiento, localización del blanco que tenga en cuenta su movimiento durante el tratamiento radioterápico (intra e interfacción), y una precisa verificación de la dosis administrada.

En lo referente a la correcta localización del blanco, teniendo en cuenta su movimiento debido a la respiración intrafracción, el TC 4D ha demostrado ser de especial utilidad al mostrar la localización del tumor en cada fase respiratoria. Esta información se puede utilizar para la delimitación de volúmenes teniendo en cuenta todo el desplazamiento que realiza tumor durante la respiración, o para sincronizar la administración del tratamiento con la respiración, de manera que únicamente se administre la radiación en una fase de la respiración determinada (gating respiratorio) o durante todas las fases de la respiración ajustando el campo de tratamiento constantemente a la posición del tumor en cada momento (tracking respiratorio).

Una alternativa en caso de no disponer de TC 4D es realizar cortes de TC torácico para fusión en inspiración forzada, espiración forzada y en respiración libre, todos ellos en posición de tratamiento y consecutivos. La fusión de estos estudios permite conocer la trayectoria del tumor durante los movimientos respiratorios y delimitar el ITV (Internal Target Volume).

En cuanto a la utilidad de la PET en la planificación del tratamiento radioterápico, la fusión de PET-TC en posición de tratamiento ha demostrado ser de utilidad en la delimitación del GTV (Gross Tumor Volume) del carcinoma de pulmón localmente avanzado al permitir mayor precisión en la delimitación de la enfermedad que con TC exclusivo^{11 12 13}. El uso de PET-TC además ha demostrado menor variabilidad interobservador en la delimitación de este volumen que con TC exclusivo, especialmente en tumores con atelectasia asociada o en contacto con mediastino o hilio^{14 15 16}.

Las dosis ablativas utilizadas en la SBRT pueden causar daños significativos en los tejidos sanos adyacentes si no se planifica y administra el tratamiento de forma adecuada. Las lesiones localizadas en la periferia pero sin contacto con la pared torácica permiten administrar mayores dosis por fracción sin alto riesgo de toxicidad (tasas de toxicidad grado 3-4 en el rango de 0-15%^{8,6}). La neumonitis inducida por radiación es la toxicidad más frecuente y está en relación con el porcentaje de pulmón que recibe más de 20 Gy. En lesiones centrales pueden dañarse estructuras mediastínicas (tráquea, esófago, grandes vasos, médula espinal, etc.) por lo que en estos casos se ha de administrar el tratamiento con diferente dosis por fracción (esquemas riesgo-adaptados)^{8,9}. El tratamiento con SBRT de tumores cercanos a la pared torácica y al plexo braquial también tiene riesgo de toxicidad severa como daño del plexo braquial, dolor torácico crónico o fractura costal^{17,18}.

A pesar de estos riesgos de toxicidad, el tratamiento con SBRT del cáncer de pulmón en estadios precoces conlleva una baja incidencia de toxicidad grado >2 que oscila entre el 0-9% si se realizan esquemas de tratamiento riesgo-adaptados^{9,19}. Es por tanto un tratamiento bien tolerado con alta tasa de cumplimiento, si bien hay un claro déficit en la literatura en cuanto a estudios de calidad de vida de los pacientes que reciben este tratamiento. En este sentido, para la evaluación de la calidad de vida están cobrando cada vez más importancia las variables PRO (Patient Reported Outcomes) dado que se ha objetivado baja fiabilidad interjueces en la calidad de vida referida por el propio paciente respecto la percibida por el profesional que lo trata. Estas variables evalúan la calidad de vida, la satisfacción con los cuidados y la percepción de las necesidades.

PACIENTES A TRATAR CON SBRT PULMONAR:

Los pacientes a tratar con SBRT torácica habrán sido valorados previamente por el servicio de Cirugía Torácica y presentados en el subcomité de patología torácica del HCSC, siendo la decisión de tratamiento con SBRT una decisión conjunta por parte de los especialistas asistentes a dicho subcomité, todos ellos involucrados en el diagnóstico y/o tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón (radiólogos, neumólogos, anatomopatólogos, oncólogos médicos, cirujanos torácicos y oncólogos radioterapeutas, entre otros).

Se incluirán en el estudio todos los pacientes que otorguen su consentimiento y que cumplan los criterios de inclusión mencionados y ninguno de exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón, estadios iniciales cT1-2 cN0 (T< 5 cm salvo excepciones) en:

- Pacientes considerados médicamente inoperables o de alto riesgo quirúrgico en la valoración por cirugía torácica de este hospital, o bien que rechazan cirugía.
- Pacientes con confirmación histológica (biopsia o citología) de carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o CPNCP sin especificar. Excepcionalmente se acepta tratamiento sin confirmación histológica si existe alta sospecha radiológica de malignidad por TC y PET-TC con captación metabólica patológica en la lesión pulmonar, en pacientes con malas pruebas funcionales respiratorias y alto riesgo de neumotórax por la PAAF pulmonar.
- En el caso de ganglios mediastínicos >1 cm en TC o con incremento de la actividad metabólica en PET, se permitirá su inclusión si el estudio citológico o histológico ganglionar es negativo para malignidad.
- Pacientes mayores de edad
- Pacientes con ECOG 0-2
- En el caso de mujeres en edad fértil, con test de embarazo negativo previo a cada administración de tratamiento radioterápico.

SITUACIONES PARTICULARES A INDIVIDUALIZAR:

- RT torácica previa: se evaluará individualmente el beneficio frente a los potenciales riesgos del tratamiento en función del campo de tratamiento previo, el necesario para el proceso actual y las características del paciente.
- Se considera criterio de EXCLUSIÓN la intención de administrar otro tratamiento antineoplásico concomitante (quimioterapia, terapia biológica, cirugía, etc) si bien se evaluará para cada paciente y tratamiento en particular según la evidencia científica que se demuestre llegado el momento (la terapia biológica concomitante está siendo objeto de diversos estudios en la actualidad).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Existencia de metástasis ganglionares o a distancia, o de otro tumor sincrónico extrapulmonar distinto de carcinoma cutáneo no melanoma o carcinoma in situ.

- Pacientes con infección activa sistémica, pulmonar o pericárdica.
- Mujeres embarazadas o lactantes.
- Pacientes que rechazan dar su consentimiento para el tratamiento ya sea por preferencia personal, ideología, causa emocional o psicológica, enfermedad mental o incapacidad para dar su consentimiento.
- Deterioro neurológico o cognitivo que no permita el correcto posicionamiento e inmovilización del paciente durante la simulación o el tratamiento radioterápico.

EVALUACIONES PRETRATAMIENTO:

- Historia clínica y exploración física completa. Han de constar los antecedentes personales del paciente y sus comorbilidades.
- Analítica completa (hemograma y bioquímica general).
- PET-TC con 18-FDG. FDG-PET-TC para confirmar el estadio ganglionar.
- Fibrobroncoscopia.
- Cuando sea posible: confirmación histológica (biopsia o citología) de carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o CPNCP sin especificar. Excepcionalmente se acepta tratamiento sin confirmación histológica si existe alta sospecha radiológica de malignidad por TC y PET-TC con captación metabólica patológica en la lesión pulmonar, en pacientes con malas pruebas funcionales respiratorias y alto riesgo de neumotórax por la PAAF pulmonar.
- Pruebas funcionales respiratorias (espirometría, test de difusión) aunque éstas no son limitantes para la realización de SBRT, se requieren para monitorizar posible toxicidad pulmonar.
- Obtención de consentimiento informado firmado tras explicar al paciente adecuadamente el diagnóstico, intención del tratamiento radioterápico, proceso del mismo, posibles efectos adversos derivados del tratamiento y beneficio esperado del mismo así como las posibles alternativas. Además, se le explicará la intención de estudiar el impacto en su calidad de vida mediante cuestionarios internacionalmente validados.
- Cuestionarios de QOL: QLQ-LC13 y EORTC-C30. Se completarán ambos como mínimo previamente al inicio del tratamiento y en la semana 12 tras finalizar el mismo. El QLQ-LC13 se completará

además seriadamente en las revisiones del fin de tratamiento y en las de la semana 2, 4 y 8. Opcionalmente se pueden seguir completando ambos en las sucesivas revisiones posteriores.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO CON SBRT TORÁCICA:

La inmovilización, posicionamiento y adquisición de imágenes para la planificación así como la propia planificación del tratamiento se realizará según este protocolo conjunto de los servicios de Oncología Radioterápica y de Física Médica del HCSC que cumple con los estándares de calidad publicados en la literatura y aceptados internacionalmente. Este protocolo se detalla en un documento adjunto (Documento 2).

La delimitación del GTV (Gross Tumor Volume) e ITV (Internal Target Volume) se realizará sobre el TC torácico en posición de tratamiento en respiración libre, fusionado con un TC en inspiración mantenida y un TC en espiración. A estas imágenes se le fusionarán las imágenes de PET-TC. Se delimitarán, según las guías de delimitación de volúmenes establecidas por las principales sociedades internacionales de Oncología Radioterápica, el GTV e ITV.

La dosis y esquema de fraccionamiento a utilizar deberán seguir un modelo "riesgo-adaptado" acorde con la evidencia científica publicada. Las DBE>100 Gy se asocian a mejor control local y supervivencia que las DBE<100 Gy. Los límites de dosis para los órganos sanos adyacentes siguen las recomendaciones aportadas por la literatura y aceptadas en el protocolo habitual de los servicios de Oncología Radioterápica y Física Médica del HCSC que se adjunta (Documento 3)

La puesta en tratamiento y verificación de la idoneidad del posicionamiento se realiza mediante "cone beam CTs" (CBCTs). Para ello se realizará un primer CBCT tras colocar al paciente en posición de tratamiento con los dispositivos de inmovilización necesarios. Basándonos en este CBCT se realizarán los movimientos de mesa necesarios para colocar el GTV en su totalidad dentro del contorno delimitado como ITV. Si ha hecho falta realizar movimientos de la mesa de tratamiento para alcanzar esta posición, se realizará un segundo CBCT previo al inicio del tratamiento en el que comprobaremos que en esta posición el GTV queda dentro del área delimitada como ITV (según la tolerancia del paciente se puede aceptar en este 2º CBCT un desplazamiento de hasta 2 mm). Si se confirma que esto es así, se procederá a iniciar el tratamiento radioterápico planificado bajo continua supervisión visual del paciente por parte del técnico y médico responsable. En caso de movimiento del paciente, se interrumpirá instantáneamente el tratamiento y se procederá a la recolocación y re-verificación del posicionamiento antes de continuar con el mismo.

Al finalizar cada sesión del tratamiento radioterápico se realizará un CBCT para control de calidad en el que se busca comprobar que el GTV tratado sigue quedando dentro de la zona planificada como PTV.

VALORACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA Y SUBAGUDA:

Los efectos secundarios descritos en la literatura en los tratamientos de SBRT para cáncer de pulmón van en función de la localización del volumen blanco, los órganos de riesgo expuestos y la dosis por fracción administrada. Entre las toxicidades que pueden aparecer y que tendrán que ser evaluadas se encuentran: cansancio, epitelitis, neumonitis, fractura costal, dolor torácico, atelectasia, derrame pleural, esofagitis, ulceración esofágica, formación de fístulas y derrame pericárdico.

La toxicidad deberá ser recogida durante el tratamiento (al menos 1 vez en semana), al finalizar el tratamiento, y a las 2, 4 y 8 semanas tras finalizar el tratamiento de SBRT. La escala a emplear será la de la NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.03.

Al finalizar el tratamiento RT, si el paciente da su consentimiento, se realizará opcionalmente un PET-CT a las 24-96 horas de finalizar el mismo, para estudiar el papel del PET-CT precoz tras SBRT como marcador de evolución tras tratamiento; se evaluarán criterios de respuesta tumoral tanto en CT (criterios RECIST) como en PET (Volumen Metabólico Tumoral y SUVm entre otros). Para más detalles ver el documento adjunto (Documento 4).

Las pruebas radiológicas habituales para el seguimiento deben ser al menos Rx de tórax a las 4 semanas (opcional si se ha realizado PET-TC al finalizar el tratamiento) y TC toracoabdominal a las 6-8 semanas tras SBRT.

Posteriormente se recogerá la toxicidad y se realizarán pruebas complementarias según práctica habitual en pacientes tratados con radioterapia por cáncer de pulmón, y según la necesidad clínica del paciente.

VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA GLOBAL Y ESPECÍFICA PARA CÁNCER DE PULMÓN:

Para evaluar la repercusión del tratamiento sobre el bienestar físico, mental, funcional y social de los pacientes se deben evaluar los resultados de cuestionarios de calidad global previamente al tratamiento radioterápico y a las 8 semanas tras finalizar éste. El cuestionario a utilizar para este

propósito es el EORTC-C30 por estar validado y adaptado al castellano, y por ser una prueba cuantitativa, sensible al cambio y ampliamente utilizada en estudios nacionales e internacionales.

Para la evaluación de sintomatología específica, se completará el cuestionario específico para pacientes con cáncer de pulmón (QLQ-LC13), también validado, adaptado al castellano y ampliamente utilizado en estudios nacionales e internacionales. Este cuestionario se realiza previamente al tratamiento con SBRT, 1 vez en semana durante el tiempo que dure el tratamiento, el día que finalice el tratamiento, y a las 2, 4 y 6 semanas tras fin del tratamiento.

PRÁCTICA ASISTENCIAL:

Tras ser valorado el paciente en primera consulta de enfermería y del médico responsable, se confirmará que cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se obtendrá el consentimiento informado firmado tras explicar detalladamente el tratamiento radioterápico y sus posibles efectos adversos, y se citarán los escáneres de planificación y la PET-TC para fusión. Sobre estos estudios se delimitarán los volúmenes de tratamiento y órganos de riesgo y se procederá a la planificación del tratamiento por parte del servicio de Física Médica según protocolo habitual. A continuación se valorará la planificación conjuntamente por el médico responsable y el radiofísico, y se firmará la aprobación del mismo.

Se citará al paciente para inicio de tratamiento.

El día del inicio de tratamiento, se repasarán los cuidados de enfermería y se rellenará el cuestionario de calidad de vida global y específico para cáncer de pulmón. A continuación pasará a la unidad de tratamiento con los técnicos de radioterapia, estando presente en todo momento el médico responsable. Se procederá al posicionamiento y verificación del mismo mediante un primer CBCT, realizando los desplazamientos necesarios de acuerdo a lo planificado, repitiendo el CBCT tras los desplazamientos para verificar la idoneidad, y finalmente realizando el tratamiento radioterápico con continua supervisión del médico responsable. Tras finalizar el tratamiento se realizará un tercer CBCT para verificación final del tratamiento administrado y ayudar al proceso de control de calidad interno de los servicios de Oncología Radioterápica y Física Médica del HCSC. Todo el proceso cumplirá con lo estipulado en el programa de garantía de calidad del servicio de oncología radioterápica y del servicio de Física Médica del HCSC.

Tras el tratamiento se citará la nueva sesión en la que se repetirán los mismos procedimientos en la consulta de enfermería, consulta médica y unidad de tratamiento.

Al finalizar el tratamiento y en la semana 2, 4 y 8 tras el mismo se valorará al paciente en la consulta del médico responsable analizando toxicidad, calidad de vida y resultados de pruebas

complementarias indicadas. Posteriormente se continuarán revisiones cada según protocolo habitual en pacientes con cáncer de pulmón tratados con RT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez De Cos Escuín J. [Lung cancer in Spain. Current epidemiology, survival, and treatment]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(7):341-348. doi:10.1016/j.arbres.2008.06.005.
2. Little AG, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer*. 2007;57(3):253-260. doi:10.1016/j.lungcan.2007.03.012.
3. Rami-Porta R, Ball D CJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for the Revision of the T Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. 2007;2(7):593-602.
4. Damhuis R, Coonar A, Plaisier P, et al. A case-mix model for monitoring of postoperative mortality after surgery for lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;51(1):123-129. doi:10.1016/j.lungcan.2005.08.007.
5. Raz DJ, Zell J a, Ou S-HI, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest*. 2007;132(1):193-199. doi:10.1378/chest.06-3096.
6. Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):666-670. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11597807.
7. Onishi H, Shirato H, Fujino M, et al. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy (HypoFXSRT) for Stage I Non-small Cell Lung Cancer : Updated Results of 257 Patients in a Japanese Multi-institutional Study. 2007;2(7):94-100.
8. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1070-1076. doi:10.1001/jama.2010.261.
9. Lagerwaard FRJL, Aasbeek COJAH, Mit EGFS, Lotman BENJS, Enan SS. OUTCOMES OF RISK-ADAPTED FRACTIONATED STEREOTACTIC RADIOTHERAPY FOR STAGE I NON – SMALL-CELL LUNG CANCER. 2008;70(3):685-692. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.053.
10. Palma DA, Senan S. Improving Outcomes for High-Risk Patients With Early-Stage Non – Small-Cell Lung Cancer : Insights from Population-Based Data and the Role of Stereotactic Ablative Radiotherapy. *CLLC*. 2013;14(1):1-5. doi:10.1016/j.cllic.2012.06.005.
11. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1):78-86. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.044.
12. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol*. 2002;62(1):51-60. doi:10.1016/S0167-8140(01)00470-4.
13. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D, et al. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1432-1441. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.016.
14. Ashamalla H, Rafla S, Parikh K, et al. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(4):1016-1023. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.021.
15. Fox JL, Rengan R, O'Meara W, et al. Does registration of PET and planning CT images decrease

- interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(1):70-75. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.09.020.
16. Steenbakkers RJHM, Duppen JC, Fitton I, et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):435-448. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.06.034.
 17. Forquer JA, Fakiris AJ, Timmerman RD, et al. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC : Dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiother Oncol.* 2009;93(3):408-413. doi:10.1016/j.radonc.2009.04.018.
 18. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):326-332. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.042.
 19. Brock J, Ashley S, Bedford J, Nioutsikou E, Partridge M, Brada M. Review of Hypofractionated Small Volume Radiotherapy for Early-stage Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Oncol.* 2008;20(9):666-676. doi:10.1016/j.clon.2008.06.005.

ANEXO 2: REQUERIMIENTOS ESPECIALES PARA LA PUESTA EN MARCHA DE SBRT

REQUISITOS ESPECIALES PARA LA SBRT (RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA EXTRACRANEAL) DE PULMÓN

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos de SBRT se diferencian de los procedimientos habituales principalmente en la mayor cantidad de dosis impartida al paciente en un número menor de fracciones. Ello implica que la práctica de la SBRT debe ir acompañada por una mayor garantía de precisión en todo el proceso radioterápico que para tratamientos convencionales, puesto que una desviación entre la dosis planificada y la realmente administrada puede conllevar consecuencias muy graves.

La puesta en marcha de la SBRT en un Servicio de Oncología Radioterápica debe basarse en los siguientes puntos:

- Establecimiento de protocolos clínicos para el fraccionamiento de la dosis y la salvaguarda de los órganos de riesgo.
- Establecimiento de protocolos de inmovilización y simulación que favorezcan la definición rigurosamente precisa del volumen objetivo, teniendo en cuenta el movimiento respiratorio.
- Garantía de que el equipamiento del Servicio puede proporcionar distribuciones de dosis altamente conformadas.
- Establecimiento de un grupo de profesionales del Servicio que asuman la responsabilidad de la puesta en marcha de la técnica en cada una de sus tareas. Este grupo deberá tener continuidad en el futuro en el desarrollo de las labores propias de radiocirugía.
- Establecimiento de protocolos de control de calidad en todas las fases del proceso radioterápico, de mayor exigencia que los habituales.
- Exhaustiva formación del personal implicado, la cual se desarrollará mediante revisiones bibliográficas, rotaciones en otros centros, asistencia a cursos en el ámbito de aplicación de cada tipo de profesional implicado, etc.

IMAGEN DE SIMULACIÓN

Los tratamientos de SBRT requieren de una delineación precisa de la anatomía del paciente, de los objetivos de planificación y una clara visualización de los marcadores de posición durante el tratamiento. Por tanto, las recomendaciones para esta etapa son las siguientes:

- El primer requisito para conseguir el éxito del tratamiento es el confort en la inmovilización del paciente. Se tiene que asegurar que el paciente es capaz de mantener de una manera confortable el posicionamiento elegido en simulación en un tiempo que puede superar la hora de tratamiento.
- Se deberá también reservar un amplio periodo de tiempo para la simulación, por tranquilidad de los profesionales y por limitaciones de temperatura del tubo de rayos X.
- La simulación debe llevarse a cabo en la misma posición que se va a realizar el tratamiento. Por tanto, para el caso del pulmón, debe realizarse en el TC de simulación y no en el PET-TC.

Redactado por Gabriel Rodríguez Martín - Servicio de Física Médica

(estas imágenes sólo servirán de apoyo a la delineación), debido a la dificultad para la colocación de los brazos de manera confortable en el gantry del PET-TC.

- La longitud de escaneo debe incluir toda la región torácica (para el cálculo de la dosis en pulmón) y prolongarse en la dirección cabeza-pies en 15cm inferior y superior más allá del límite del objetivo, por la posible utilización de haces no coplanares.
- La longitud de corte en la zona del tumor debe ser de 2mm, pudiendo ser más elevada en otras zonas del estudio (hasta 5mm).
- Los artefactos (por elementos metálicos, de reconstrucción,...) en la imagen de simulación son inadmisibles. En caso de no poder ser corregidos o eliminados, se deberá descartar la SBRT como opción de tratamiento.

Tareas pendientes en este apartado

- ✓ *Elaborar protocolo de adquisición de imagen para el control respiratorio (respiración normal, inspiración y espiración forzada) (Encargado: OR-TR)*
- ✓ *Elaborar protocolo y verificación de colocación de marcas radioopacas (Encargado: RF-TR)*
- ✓ *Elección de los inmovilizadores y sistema de indexación (Encargado: OR-TR)*
- ✓ *Actualización de la curva de densidad del TC, con especial atención para UH bajas (Encargado: RF)*
- ✓ *Entrenamiento del personal (Encargado: TR)*
- ✓ *Cuantificar la incertidumbre asociada a este proceso (Encargado: RF)*

PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

En SBRT se mantienen las definiciones de los volúmenes objetivo dadas por los informes ICRU 50 y 62. Habitualmente, se establecen prescripciones de tratamiento basadas en un criterio de riesgo adaptado. Recomendaciones adicionales podrían ser las siguientes, para el caso en el que no se pueda monitorizar el ciclo respiratorio:

- GTV y CTV deben considerarse idénticos. La variación de posición y forma del CTV debido al movimiento respiratorio se debe tener en cuenta mediante un margen interno añadido que resulte en un volumen denominado ITV.
- La región del PTV obtenida por convolución de los estudios obtenidos en diversas fases del ciclo respiratorio, deberá ser forzada a densidad de tumor.

Redactado por Gabriel Rodríguez Martín - Servicio de Física Médica

- Actualmente, los estándares internacionales recomiendan una BED>100Gy para tener control de la enfermedad.

Tareas pendientes en este apartado

- ✓ *Elaborar protocolo de contorno del PTV y órganos de riesgo, estableciendo claramente los márgenes que añadir para tener en cuenta el movimiento respiratorio (Encargado: OR)*
- ✓ *Elaborar protocolo de prescripción de dosis, detallando los requerimientos para el PTV y órganos de riesgo. Los volúmenes deberán ser nombrados en inglés y siempre de la misma manera (Encargado: OR)*

DOSIMETRÍA FÍSICA

Los desafíos que plantea la técnica de SBRT sobre las técnicas conformadas son la dosimetría de campos pequeños (pérdida de equilibrio lateral y oclusión de la fuente) y el cálculo en medios fuertemente heterogéneos. La elección del sistema dosimétrico es crucial para tener en cuenta los efectos de volumen que se puedan producir en campos tan pequeños. De esta manera, se pueden tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Con un ancho de lámina (MLC) de 5mm en isocentro no se deben tratar lesiones (más márgenes) menores de 3cm de diámetro máximo.
- El isocentro de radiación debe estar contenido en una esfera virtual de 2mm de diámetro.
- La recomendación más habitual para el detector elegido es que su diámetro interno máximo sea menor que la mitad de la FWHM del campo medido más pequeño. En general, el sistema dosimétrico que se utilice debe tener una resolución espacial aproximada menor de 1mm para la medida de los parámetros dosimétricos básicos.
- Los algoritmos tipo "pencil beam" están totalmente desaconsejados. Se debe utilizar un algoritmo de cálculo de dosis que dé cuenta de las variaciones por heterogeneidad del medio.

Tareas pendientes en este apartado

- ✓ *Asegurar la medida y calibración de los factores de campo para campos menores de 5cmx5cm (Encargado: RF)*
- ✓ *Realizar medidas para campos pequeños fuera del eje, así como determinar factores de scatter y TMR's (Encargado: RF)*
- ✓ *Simular medidas de dosis absoluta en medios heterogéneos (Encargado: RF)*
- ✓ *Actualizar los protocolos de controles de calidad a las nuevas exigencias (Encargado: RF)*

Redactado por Gabriel Rodríguez Martín - Servicio de Física Médica

DOSIMETRÍA CLÍNICA

Las principales diferencias en este apartado de la SBRT respecto de técnicas tradicionales es la aceptación (y en ocasiones deseo) de una distribución heterogénea (incluso con puntos calientes) dentro del PTV, la alta dosis por fracción impartida a un volumen limitado de tejido que contenga al tumor y los altos gradientes de dosis que protejan el resto de estructuras. Para ello, se pueden seguir las siguientes recomendaciones:

- El uso de fotones de 6MV garantiza un compromiso entre la penetración del haz y las características de la penumbra requeridas para la región pulmonar.
- Para la obtención de altos gradientes de dosis en torno al tumor se recomienda la utilización de múltiples haces no solapantes (condición satisfecha por arcos de VMAT). Se puede valorar, mientras se garantiza que no existe riesgo de colisión, una disposición no coplanaria de haces.
- La rejilla de cálculo final de la dosis debe tener un tamaño menor o igual a 2mm.
- Tanto los sistemas de inmovilización como la mesa de tratamiento tienen que estar simulados/modelados e incluidos en el cálculo del TPS para poder tener en cuenta efectos de retrodispersión.
- Es muy recomendable valorar giros en el colimador para suavizar efectos como el de machihembrado o "interplay", de especial importancia si se llevan a cabo tratamientos dinámicos.
- Para un cómputo más realista de los efectos del tratamiento, se debería incluir en la dosimetría clínica la estimación de dosis a paciente por los estudios de CBCT que va a recibir.

Tareas pendientes en este apartado

- ✓ *Elaborar protocolo de planificación en función de los objetivos clínicos requeridos (Encargado: RF)*
- ✓ *Elaborar protocolo de verificación de los tratamientos y establecer niveles de acción (Encargado: RF)*

IGRT

En la actualidad, los sistemas de IGRT, junto con los sistemas de inmovilización y control respiratorio, han conseguido mejorar, y en ocasiones sustituir, a los sistemas de guiado por marcas fiduciales en tratamientos de radiocirugía. Pero ello requiere de la mayor precisión posible, un profundo entrenamiento y conocimiento de los sistemas de imagen y una monitorización y actualización del estado de dichos sistemas. De esta manera, se pueden tener en cuenta los siguientes aspectos:

- La mesa de tratamiento tiene que tener una precisión no peor de 1mm y 0,5°.
- El isocentro de radiación de kV y el de MV no deben diferir en más de 1mm.
- Se recomienda establecer como mínimo 3 estudios CBCT, uno primero de corrección del posicionamiento, un segundo de verificación de la corrección y el último tras finalizar el tratamiento para confirmar la inmovilización y para soporte estadístico.

Redactado por Gabriel Rodríguez Martín - Servicio de Física Médica

- En cada jornada que se lleven a cabo tratamientos de SBRT, se deberá programar un exhaustivo control de calidad del sistema de IGRT.

Tareas pendientes en este apartado

- ✓ *Elaborar protocolo de IGRT para SBRT estableciendo niveles de acción (Encargado: OR)*
- ✓ *Elaborar un programa de control de calidad específico, para el sistema acelerador-dispositivos IGRT-mesa-láseres (Encargado: RF)*
- ✓ *Entrenamiento del personal (Encargado: TR)*
- ✓ *Cuantificar la incertidumbre asociada a este proceso (Encargado: RF)*

DOCUMENTACIÓN Y SEGUIMIENTO

Los pacientes tratados con SBRT, como es aconsejable que ocurra con aquéllos de técnicas especiales, deben formar parte de una base de datos exclusiva en la que se recojan datos dosimétricos, de correcciones geométricas realizadas y datos clínicos de seguimiento. Se recomienda llevar a cabo informes con los siguientes detalles:

- El informe dosimétrico debe reflejar:
 - ✓ la dosis prescrita y el número de fracciones del tratamiento
 - ✓ el grado de cumplimiento de los requerimientos de cobertura del PTV y de salvaguarda de órganos de riesgo
 - ✓ el tiempo total de tratamiento
 - ✓ índice de conformidad, índice de heterogeneidad e índice de caída de dosis
 - ✓ puntos calientes fuera del PTV
- Los datos obtenidos de las correcciones en el posicionamiento deben analizarse estadísticamente para obtener conclusiones que retroalimenten el proceso de establecimiento de márgenes

Tareas pendientes en este apartado

- ✓ *Elaborar una ficha de tratamiento que recoja las especiales características de IMRT, IGRT y SBRT (Encargado: OR-RF)*
- ✓ *Realizar una base de datos de pacientes de técnicas especiales que permita analizar estadísticamente parámetros geométricos, dosimétricos y clínicos con el objetivo de detectar errores sistemáticos en el proceso (Encargado: OR-RF)*
- ✓ *Adaptación del Programa de Garantía de Calidad del Servicio a estas nuevas técnicas especiales*

Redactado por Gabriel Rodríguez Martín - Servicio de Física Médica

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

RESUMEN

PARÁMETRO SBRT	LIMITACIÓN
Tiempo de permanencia del paciente inmovilizado en posición de tratamiento	1 hora
Tiempo reservado a la simulación	Mínimo 1 hora
Longitud de extensión del escaneo en dirección cabeza-pies	± 15 cm del límite del PTV
Anchura de corte TC	Máximo 2mm en zona de PTV, hasta 5mm en el resto
Artefactos en la imagen	Inadmisibles
Prescripción de dosis al PTV	BED > 100Gy
Diámetro máximo del PTV	Mayor de 3cm y menor de 7cm
Número de lesiones	Inicialmente lesión única periférica; con experiencia se podrán tratar múltiples lesiones
Energía de los haces	6MV
Tamaño de la rejilla de cálculo	Máximo 2mm
Precisión de la mesa de tratamiento	No peor de 1mm y 0,5º



NECESIDADES MATERIALES	OBJETIVO	DISPONIBILIDAD
Maniquí de densidad heterogénea	Poder verificar que el cálculo del TPS es correcto en medios fuertemente heterogéneos	Requerida en el comisionado (préstamo), opcional para la verificación de tratamientos
Maniquí de control de calidad para IGRT	Asegurar que la precisión de la mesa, junto con los isocentros de kV y MV se encuentran dentro de la tolerancia	Opcional en el comisionado, necesaria antes de cada tratamiento
Sistema de verificación integral de tratamientos	Garantizar de manera paralela al TPS que los parámetros obtenidos para el tratamiento son adecuados	Opcional; repercutiría en un ahorro de tiempo y mayor seguridad para todos los tipos de tratamientos

BIBLIOGRAFÍA

- *Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al.* Stereotactic Body Radiation Therapy: The Report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37(8): 4078-4101.
- *Radiation Therapy Oncology Group.* RTOG 0813: Seamless Phase I/II Study of Stereotactic Lung Radiotherapy (SBRT) for Early Stage, Centrally Located, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Medically Inoperable Patients. 2009.
- *Soldberg TD et al.* Quality and Safety Considerations in Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. *Practical Radiation Oncology*. 2011.

Redactado por Gabriel Rodríguez Martín - Servicio de Física Médica

ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO

 Hospital Clínico San Carlos <small>SaludMadrid</small>  <small>Comunidad de Madrid</small>	Identificación del paciente Nombre: Apellidos: DNI: <small>Adjunte pegatina o rellene los datos</small>
TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EN REGIÓN TORÁCICA	
INFORMACIÓN	
¿QUÉ ES Y CÓMO SE REALIZA? [Identificación y descripción del procedimiento]	
<p>El tratamiento de radioterapia va a consistir en la irradiación de la región anatómica afectada mediante radiación procedente de un acelerador lineal y se va a administrar en varias sesiones y según los protocolos establecidos previamente. El médico responsable decidirá la técnica más apropiada en cada caso (radioterapia estereotáctica extracraneal o radioterapia externa convencional). El tratamiento con radioterapia siempre es individualizado, es decir, recibirá un tratamiento específico y distinto al de otro paciente.</p> <p>Por motivos técnicos, podrá ser necesaria la señalización de la piel mediante tintes permanentes para la identificación anatómica de la zona durante el tratamiento.</p>	
¿PARA QUÉ SIRVE? El objetivo del tratamiento es el control locorregional de la enfermedad.	
¿QUÉ RIESGOS PUEDE HABER? Las complicaciones de la radioterapia pueden presentarse durante la realización del tratamiento (agudas), o su presentación puede demorarse varios meses tras la finalización del tratamiento (crónicas). Según la técnica empleada la incidencia de complicaciones varía.	
<ul style="list-style-type: none">• Riesgos frecuentes: cansancio, pérdida de apetito, malestar general, enrojecimiento de la área tratada pudiendo producirse descamación seca o incluso húmeda, discreto empeoramiento de la dificultad para respirar, tos seca, dolor torácico, molestias al tragar, disminución de células de la sangre. Daño crónico pulmonar en la región tratada (fibrosis pulmonar).• Riesgos poco frecuentes: dificultad para respirar que requiera hospitalización. Dificultad para tragar que requiera hospitalización. Adelgazamiento de la piel (atrofia cutánea); dilatación de las venitas superficiales (telangiectasias), endurecimiento de la piel con aumento de sensibilidad a infecciones o traumatismos, dificultad para respirar, tos, daño de los nervios sensitivos y/o motores del hombro y brazo (plexopatía braquial), inflamación del brazo (linfedema), lesiones cardíacas (inflamación del pericardio, alteración de la contractilidad o de las coronarias). Daño en el esófago (úlceras o perforación). Daño en tráquea o bronquios (úlceras o perforación). Daño en la médula espinal (mielitis). Daño de las costillas y/o cartílagos en área del tratamiento (Fracturas y/o costochondritis). Fiebre baja y mantenida. Líquido en la pleura (Derrame pleural).• Riesgos específicamente relacionados con el paciente:	
¿HAY OTRAS ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO? En mi caso particular, se ha considerado que este es el tratamiento más adecuado, pero existen otras alternativas, de cuyos beneficios y riesgos he sido satisfactoriamente informado.	
¿QUÉ CONSECUENCIAS SON PREVISIBLES DE LA NO REALIZACIÓN? Previsiblemente la no realización de este tratamiento puede provocar progresión de mi enfermedad.	

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

DECLARACIONES Y FIRMAS

PACIENTE

D. /D^a..... con DNI..... declaro que el/la médico, Dr./Dra., me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve esta exploración/intervención.

También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones, que éste es el procedimiento más adecuado para mi situación clínica actual, y las consecuencias previsibles de su no realización. He comprendido perfectamente todo lo anterior, he podido aclarar las dudas planteadas, y **doy mi consentimiento** para que me realicen dicha exploración/intervención. He recibido copia del presente documento. Sé que puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

En..... a de de 20.....

Firmado, el/la paciente

REPRESENTANTE LEGAL

D. /D^a..... con DNI..... y domicilio en calle n^o..... declaro que el/la médico, Dr./Dra., me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve esta exploración/intervención.

También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones, que éste es el procedimiento más adecuado para la situación clínica actual del paciente y las consecuencias previsibles de su no realización.

He comprendido perfectamente todo lo anterior, he podido aclarar las dudas planteadas, y **doy mi consentimiento** para que realicen al paciente D. /D^a..... con DNI....., dicha exploración/intervención. He recibido copia del presente documento.

En..... a de de 20.....

Firmado, el/la representante

MÉDICO

Dr. /Dra.

He informado a este/a paciente, y/o a su representante legal, del propósito y naturaleza del procedimiento descrito, de sus riesgos y alternativas, y de las consecuencias previsibles de su no realización, dejando constancia en la historia clínica. Asimismo, se le preguntó sobre posibles alergias, la existencia de otras enfermedades o cualquier otra circunstancia patológica personal que pudiera condicionar la realización de la exploración/intervención. Se incorpora este documento a la historia clínica del paciente.

En..... a de de 20.....

Firma, n^o de colegiado:

NEGATIVA DEL PACIENTE A LA REALIZACIÓN ☐

Si usted no acepta la realización de la intervención haga constar el motivo:

REVOCACIÓN DE LA DECISIÓN POR EL PACIENTE ☐

En Madrid a de de 20.....


Firmas: Paciente

El/la médico Dr..... Colegiado

Página 2

ANEXO 4: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA QLQ-C30 Y LC-13

SPANISH



EORTC QLQ - LC13

Los pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor Indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada. Por favor responda rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso.

Durante la última semana:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Cuánto tosió?	1	2	3	4
32. ¿Escupió sangre al toser?	1	2	3	4
33. ¿Le faltó la respiración cuando descansaba?	1	2	3	4
34. ¿Le faltó la respiración al caminar?	1	2	3	4
35. ¿Le faltó la respiración al subir las escaleras?	1	2	3	4
36. ¿Ha tenido algún dolor en la boca o en la lengua?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido problemas para tragar?	1	2	3	4
38. ¿Ha tenido hormigueos en las manos o en los pies?	1	2	3	4
39. ¿Ha perdido cabello?	1	2	3	4
40. ¿Ha tenido dolor en el pecho?	1	2	3	4
41. ¿Ha tenido dolor en el brazo o en el hombro?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido dolor en otras partes de su cuerpo?	1	2	3	4
En caso afirmativo, ¿dónde? _____				
43. ¿Tomó alguna medicina para el dolor?				
1 No		2 Si		
En caso afirmativo, ¿cuánto le alivió?	1	2	3	4

Copyright EORTC Study Group on Quality of Life. Reservados todos los derechos.

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

SPANISH (SPAIN)

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades <u>sociales</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima					Excelente	

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima					Excelente	

Implementación de radioterapia estereotáxica torácica en un hospital terciario; resultados preliminares

SPANISH (SPAIN)



EORTC QLQ-C30 (versión 3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor ponga sus iniciales:

--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo sensación de "falta de aire" o dificultad para respirar?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñado/a?	1	2	3	4

Por favor, continúe en la página siguiente

ANEXO 5: INMOVILIZACIÓN Y REALIZACIÓN DE LA TC DE PLANIFICACIÓN



Hospital Clínico San Carlos

Comunidad de Madrid

PROTOCOLO DE INMOVILIZACIÓN Y ADQUISICIÓN DE IMÁGENES PARA SBRT TORÁCICA



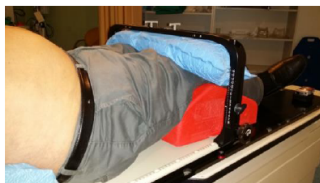
1) POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE E INMOVILIZACIÓN

El paciente debe colocarse en posición cómoda y estable que permita la reproducibilidad en cada tratamiento y que asegure que el GTV no se desvíe más del límite del PTV en cada posicionamiento (la probabilidad de que esto ocurra debe ser menor del 5% - RTOG 0618-).

Se pueden utilizar diferentes dispositivos de inmovilización, siendo de preferencia wing board y sobre él, el colchón de vacío que rodee al paciente por 3 lados y con el reposacabezas B o C por debajo del colchón de vacío (siendo el 3er "lado" la almohada). Los brazos del paciente se situarán agarrando los asideros del wing board o sobre la calota, y los antebrazos apoyados en el colchón de vacío.

Para la disminución del efecto de los movimientos respiratorios se utilizará sistemáticamente el dispositivo de compresión abdominal (ProLock - plato abdominal). Como alternativa se podrá realizar molde termoplástico toracoabdominal con compresión infradiafragmática por cinta.

Opcionalmente se podrá colocar reposarrodillas y arco con molde de vacío para rodillas-muslos.



Se realizará CT de planificación en respiración libre al menos desde cricoides hasta L2 con cortes cada 2 mm en la zona del tumor y cada 3-5 cm en el resto del estudio. Dado que es posible el uso de haces no coplanares, el CT debe incluir una longitud de 10-15 cm superior e inferior al GTV. Éste será el CT primario, sobre el que se realizará la planificación del tratamiento. Salvo indicación expresa, no es preciso administrar contraste iv dado que la fusión con el PET-CT ayudará a la delimitación del GTV.

Posteriormente se realizará CT en inspiración mantenida del área del GTV con cortes cada 3mm con los mismos puntos de alineación para posterior fusión con el CT en respiración libre.

VER ADEMÁS PROTOCOLO DE PET-TC DE PLANIFICACIÓN PARA SBRT

2) PASOS A SEGUIR:

1. Hacer foto de la cara para identificación del paciente.
2. Indicar al paciente la zona que tiene que dejar al descubierto (tórax), retirando objetos metálicos.
3. Cubrir la mesa del TAC con una sábana limpia doblada a lo largo por la mitad.
4. Colocar la tabla blanca indexada y sobre ella el wing board.
5. Colocar el reposacabezas B o C según comodidad para el paciente.
6. Colocar el colchón de vacío indexado en su extremo inferior (caudal) si posible (quedará además anclado por el propio reposacabezas)
7. Indicar al paciente que se siente en la mesa de TAC con las piernas rectas, intentando que se coloque lo más recto posible.
8. Tumbar en decúbito supino al paciente encima del colchón de vacío, con la cabeza sobre el colchón, moldeando una almohada que rodee lo máximo posible de la cabeza y moldeando sobre las alas del wing board para que apoye los brazos.
9. Posicionar los brazos agarrando los asideros del wing board y los codos recayendo sobre el colchón de vacío, ajustando altura y simetría de los brazos al extraer el aire del colchón.
10. Colocar el plato abdominal 2 cm bajo apófisis xifoides (en epigastrio) y centrado.

11. Tomar referencias sobre el paciente con ayuda del láser externo, marcar con rotulador y colocar marcas radiopacas sobre cada punto:

- a. Punto 1: Línea media en yúgulum.
- b. Punto 2: Línea media a nivel de xifoides.
- c. Punto 3: línea media bajo el plato abdominal.
- d. Punto 4 y 5: Lateralmente y a mitad de espesor coincidiendo axialmente con el punto 2 (en el paciente, por encima del colchón de vacío)
- e. Punto 6 y 7: Lateralmente y a mitad de espesor coincidiendo axialmente con el punto 1 (en el paciente, por encima del colchón de vacío).



12. Marcar los láseres en el colchón de vacío de los diferentes puntos incluido el sagital en la zona más craneal si sobresale el colchón por encima de la cabeza.



13. Anotar la altura del láser con respecto al pro-Lok (ver fotos)

14. Realizar las fotos restantes según indicaciones de la ficha de tratamiento.



15. Hacer fotos de la posición de tratamiento.



16. Introducir al paciente en el escáner y posicionarle con el láser interno del TAC.

17. Realizar imagen piloto.

18. Determinar los parámetros del TAC y proceder a su realización:

- a. Límite superior: Cricoides.
- b. Límite inferior: L2.
- c. Asegurar adquisición de imágenes 15 cm craneal y caudal al tumor (desde el límite del tumor al límite del TAC debe haber mínimo 15 cm)

Verificar que las marcas radiopacas son visibles en los cortes TAC (las tres marcas de los puntos 3-4-5 como mínimo, y al ser posible también de los puntos 2-6-7 en el mismo plano) y proceder a realizar los tatuajes en el lugar de las marcas.

Anotar en la ficha de tratamiento (y/o ARIA) todos los parámetros referentes a la inmovilización del paciente con los diferentes sistemas de inmovilización.

ANEXO 6: INMOVILIZACIÓN Y REALIZACIÓN DE 18F-FDG PET/TC PARA SBRT TORÁCICA

 **Hospital Clínico San Carlos**
SaludMadrid  Comunidad de Madrid
SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA
SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR
SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO

PROTOCOLO DE INMOVILIZACIÓN Y ADQUISICIÓN DE IMÁGENES PET-TC EN MEDICINA NUCLEAR PARA SBRT TORÁCICA

1) POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE E INMOVILIZACIÓN

El paciente debe colocarse en la misma posición que durante la realización de la TC de planificación en el Servicio de Oncología Radioterápica y utilizando los mismos puntos de alineación.

Habitualmente la inmovilización se realizará con: colchón de vacío con el reposacabezas bajo él, wing board sobre la tabla blanca de pulmón, y los brazos del paciente agarrando los asideros del wing board con sus antebrazos apoyados en el colchón de vacío.



Para la disminución del efecto de los movimientos respiratorios se utilizará sistemáticamente el dispositivo de compresión abdominal (ProLock - plato abdominal) con las mismas referencias que las utilizadas en la TC de planificación previa. En otros casos se habrá realizado molde termoplástico toracoabdominal con compresión infradiafragmática por cinta.

Además se se colocará reposarrodillas y ocasionalmente arco con molde de vacío para rodillamuslos.



En el Servicio de Oncología Radioterápica se habrá realizado previamente una TC en respiración libre para la planificación (TC PRIMARIA) con cortes cada 2 mm en la zona de máximo interés (zona de tratamiento), y cada 3-5 mm en el resto del tórax (ver protocolo del servicio). Además se realizará en el servicio de Oncología Radioterápica a continuación una TC limitada a la zona de máximo interés en inspiración profunda mantenida con cortes cada 3 mm.

2) ADQUISICIÓN DE IMÁGENES PET y TC en el servicio de MEDICINA NUCLEAR*

1. Contraste i.v.: necesario en los pacientes que precisen estudio de extensión o para tumores centrales y apicales y para pacientes de los que no se disponga una TC con contraste reciente
2. El primer estudio a realizar será TC de tórax en inspiración mantenida (según protocolo Med. Nuclear)
3. Después se realizará TC torácico únicamente de la zona de máximo interés (área de tratamiento) en espiración mantenida (cortes cada 2,5 mm)
4. A continuación se realizará la TC del cuerpo completo y la PET según protocolo habitual del Servicio de medicina Nuclear.

La longitud del estudio PET será la habitual según protocolo del Servicio de Medicina Nuclear. En los casos con PET reciente se podrá valorar reducir la longitud del estudio únicamente al área torácica.


Se enviarán las imágenes, según viene siendo habitual en las PET-TC para planificación, incluyendo la reconstrucción de pulmón en inspiración y espiración, además de la TC en respiración libre y la PET-TC.

MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA COLABORACIÓN!

Redactado por Dra. Alcántara

Página 2

ANEXO 7: FICHA DE TRATAMIENTO:



Hospital Clínico San Carlos

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

DÍA DE INICIO: _____

DÍAS DE TRATAMIENTO PREVISTOS: _____

TURNOS _____

SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

FICHA DE TRATAMIENTO SBRT TORÁCICA

Fecha _____ Ambulatorio _____ Hospitalizado _____ N° de cama _____

Paciente Nuevo ☐

Paciente antiguo ☐ Mismo volumen ☐ Diferente volumen ☐

Médico responsable _____ Radiofísico responsable _____

Diagnóstico _____ Confirmación Histológica si ☐ no ☐ Estadío _____

Localización 1) _____ 2) _____ 3) _____ 4) _____

Tratamientos previos Cirugía mismo lóbulo ☐ Cirugía otro lóbulo homolat ☐ Cirugía contralateral ☐ Quimioterapia ☐

Observaciones _____

PEGATINA DEL PACIENTE

Nombre _____

Apellidos _____

NHC _____

Teléfono _____

Móvil _____

PRESCRIPCIÓN:

PTV	DOSIS TOTAL	DOSIS/ FRACCIÓN	INTERVALO ENTRE FRACCIONES	FRACCIONES /SEMANA
PTV 1.				
PTV 2.				
PTV 3.				
PTV 4.				
PTV 5.				
PTV 6.				

PRESCRIPCIÓN SEGÚN PROTOCOLO SI ☐ NO ☐ ► MODIFICACIONES DE PRESCRIPCIÓN: _____

ÓRGANOS DE RIESGO: SEGÚN PROTOCOLO SI ☐ NO ☐ ► MODIFICACIONES DE PRESCRIPCIÓN: _____

ÓRGANOS DE RIESGO	DOSIS LÍMITE DE TOLERANCIA
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	

CAMBIOS DE PRESCRIPCIÓN / FRACCIONAMIENTO / AJUSTES TRAS PARADAS

FECHA	CAMBIOS	MEDICO	FISICO

TAC TORÁCICO A REALIZAR:

1. RESPIRACIÓN LIBRE:

- SEGMENTO 1: Grosor de Corte = _____ mm; PITCH= _____ ; N° Imágenes = _____
- SEGMENTO 2: Grosor de Corte = _____ mm; PITCH= _____ ; N° Imágenes = _____
- SEGMENTO 3: Grosor de Corte = _____ mm; PITCH= _____ ; N° Imágenes = _____
- SEGMENTO 4: Grosor de Corte = _____ mm; PITCH= _____ ; N° Imágenes = _____

2. INSPIRACIÓN MANTENIDA: Grosor de Corte = _____ mm; PITCH= _____ ; N° Imágenes = _____

3. ESPIRACIÓN MANTENIDA: Grosor de Corte = _____ mm; PITCH= _____ ; N° Imágenes = _____

NÚMERO DE MARCAS RADIOPACAS _____

N° DE CENTRAJES PARA LA PLANIFICACIÓN: 1 ☐ 2 ☐

CENTRAJE A UTILIZAR PARA PLANIFICACIÓN: CAUDAL ☐ CRANEAL ☐

COORDENADA VERTICAL MARCAS RADIOPACAS LATERALES _____ ☐ ☐

FUSION CON PET-TAC : NO ☐ SI ☐

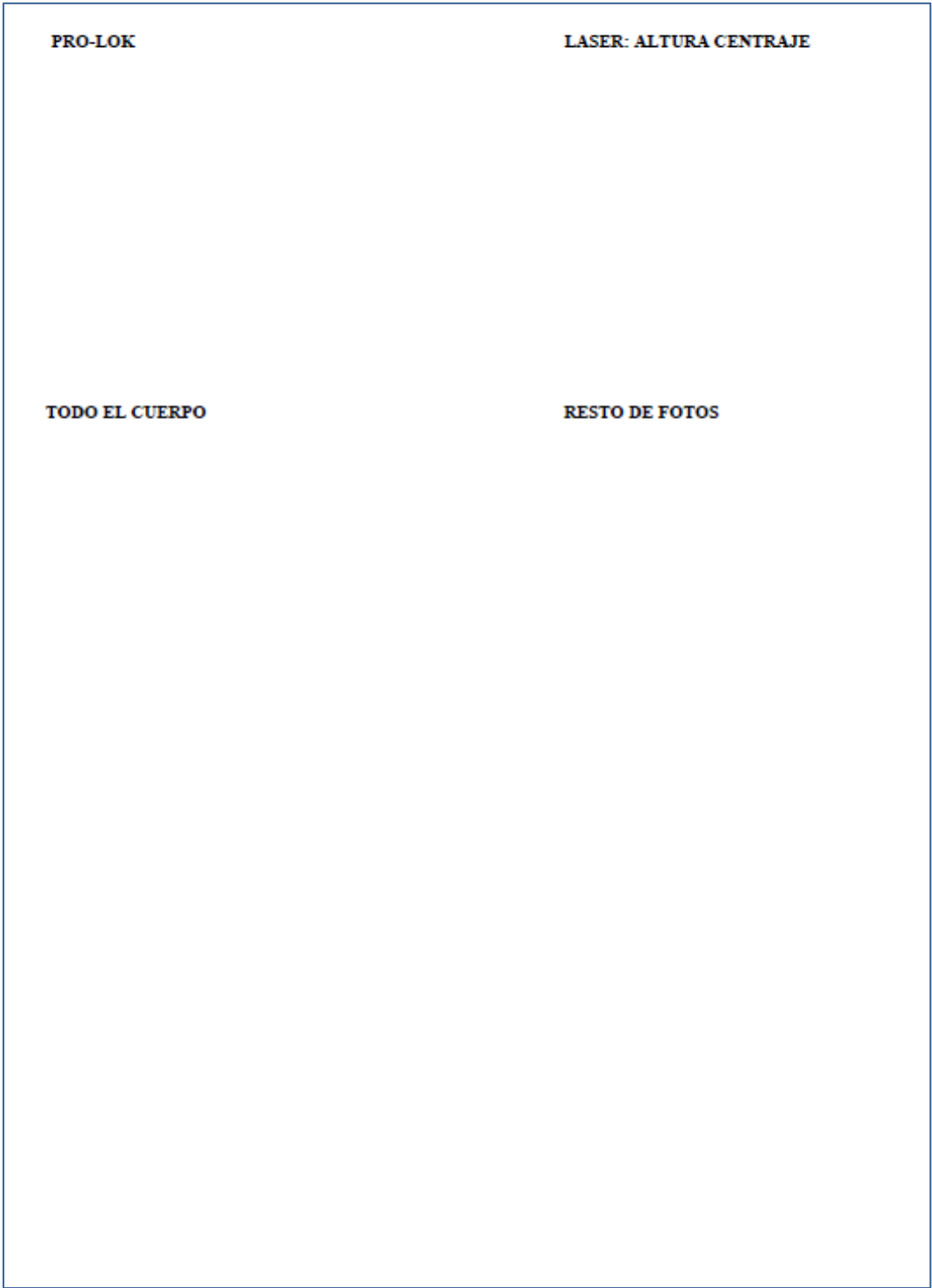
FOTOS POSICIONAMIENTO

POSICION DE LAS MANOS

TIPO DEL ARCO

ARCO ANCLADO EN...


ALTURA DEL ARCO



[illegible]

[illegible]

ANEXO 8: DELIMITACIÓN DE ÓRGANOS DE RIESGO:



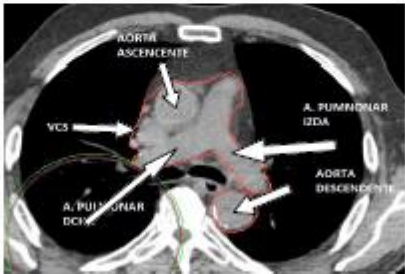
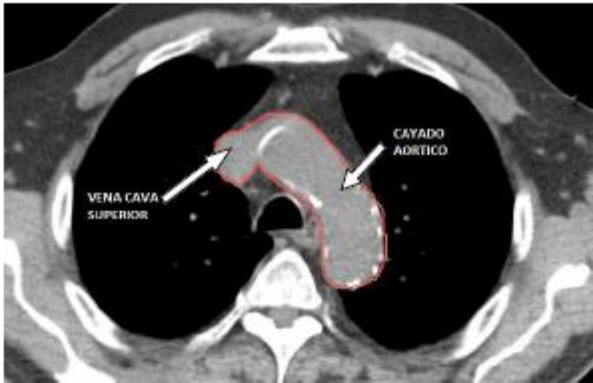
Hospital Clínico San Carlos
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

DELIMITACIÓN ÓRGANOS DE RIESGO EN SBRT

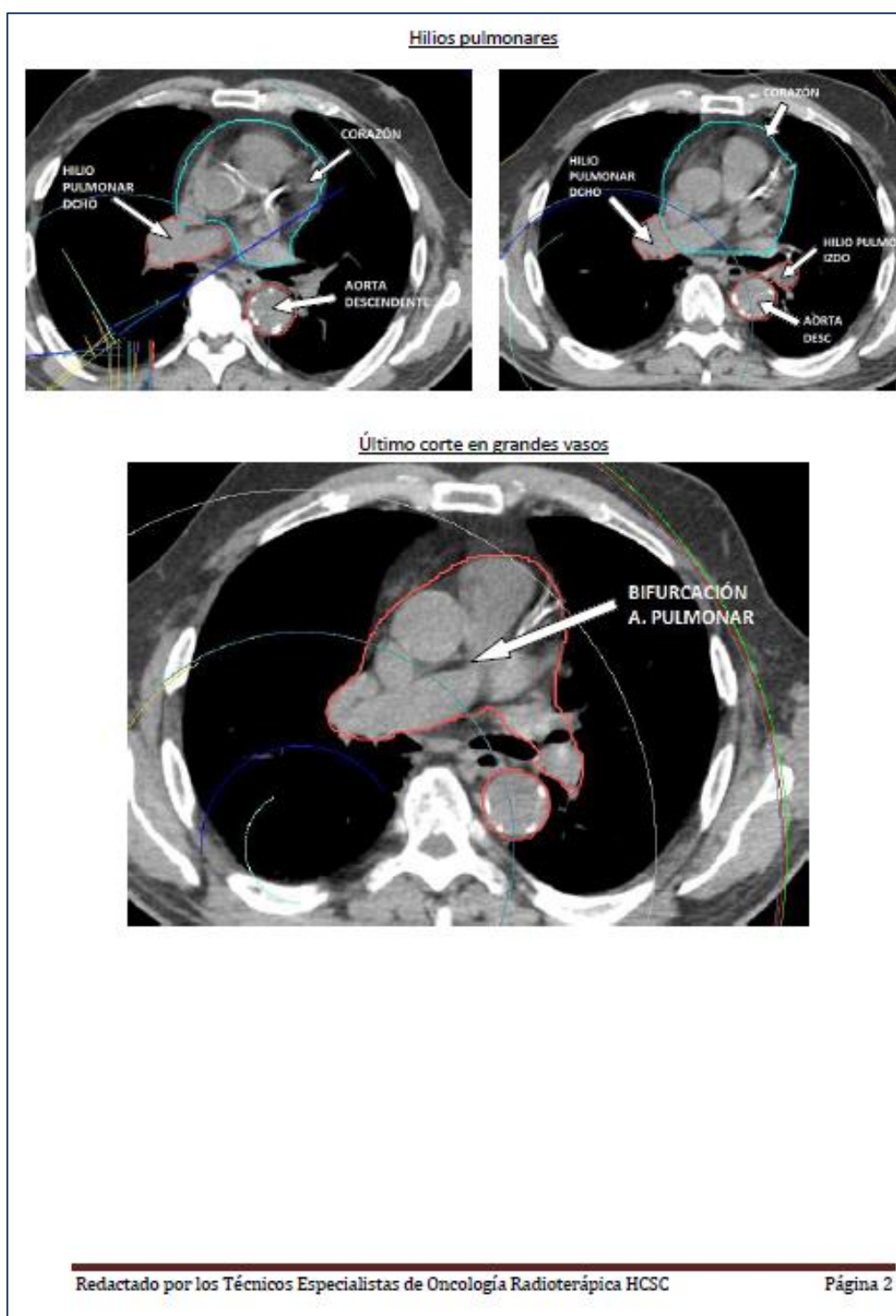
- **PULMONES:** Se contornean ambos con ventana de pulmón, incluyendo zonas fibróticas, enfisematosas y atelectasias. Excluir hilios y bronquios principales.
- **PULMÓN +2:** Creamos un ROI con el nombre de pulmón +2 solo para el del lado afecto. En ROI Expansion/Contraction seleccionamos en "Source" el pulmón afecto. A continuación, en Select ROI tomodyfelegirimos el ROI creado anteriormente. En Uniformmargin le daremos un valor de 2cm y por último pinchamos en Expand para terminar de crearlo.
- **GRANDES VASOS:** Contornear la arteria pulmonar ipsilateral, vena cava superior, aorta ascendente y descendente. También incluir el hilio pulmonar.

Primer corte en grandes vasos



Redactado por los Técnicos Especialistas de Oncología Radioterápica HCSC

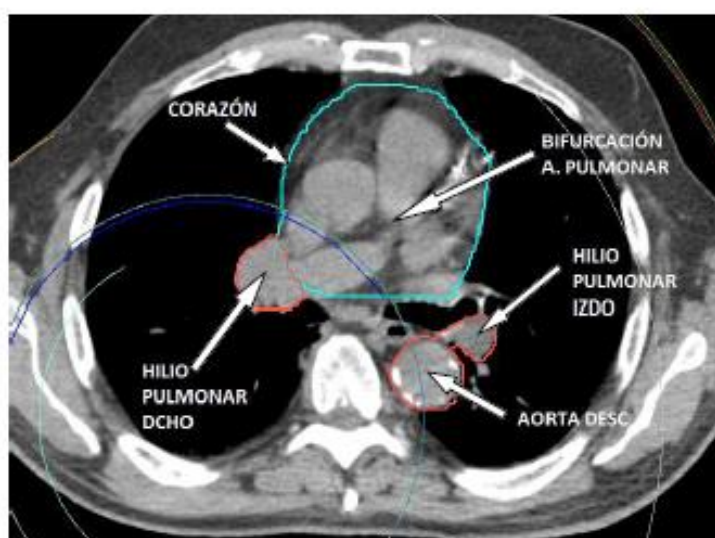
Página 1



- **CORAZÓN**

Delimitar junto con el pericardio, desde la bifurcación de la arteria pulmonar hasta el ápex cardiaco.

Primer corte del corazón



- **ESÓFAGO**

Se contornea, al menos, 10 cm por encima y por debajo del PTV. Preferible contornearlo en toda su longitud.

- **MÉDULA ESPINAL**

Delimitar un mínimo de 10cm por encima y por debajo del PTV. No pintar la médula si no el canal medular.

- **HIGADO**

Solo para tumores de base pulmonar derecha.

- **TRÁQUEA**

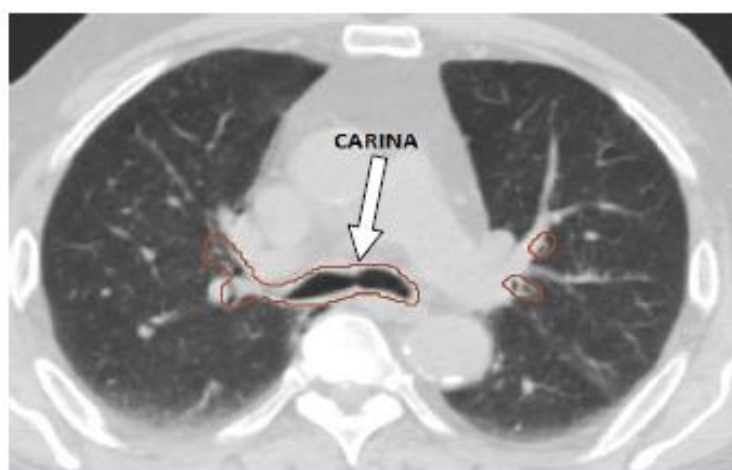
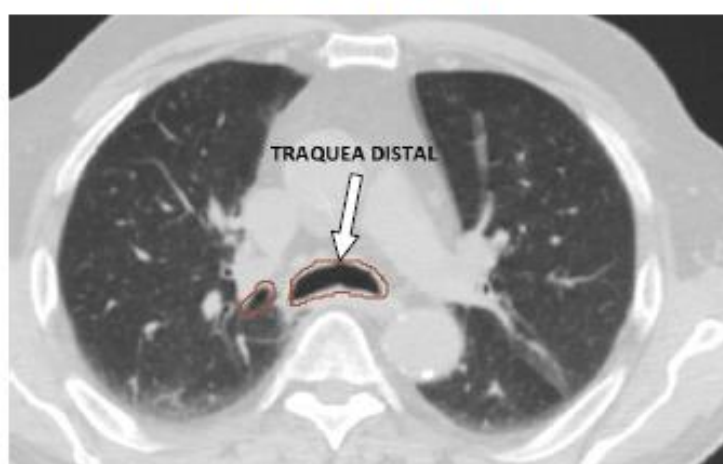
Se debe contornear la zona proximal hasta 2cm antes de llegar a la carina. Contornear la luz de la tráquea y algo del músculo de alrededor.

- **ÁRBOL BRONQUIAL**

Pintar en ventana de pulmón.

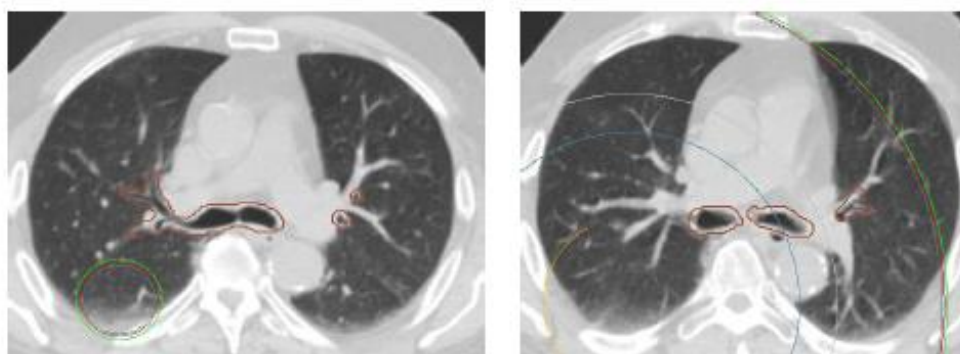
Incluye los 2cm distales de la tráquea (la que no hemos pintado en el ROI de tráquea), carina, ambos bronquios principales, bronquios derecho e izquierdo del lóbulo superior, bronquio intermedio, bronquio del lóbulo medio derecho, bronquio de la lingual y bronquio derecho e izquierdo del lóbulo inferior.

Primer corte del árbol bronquial

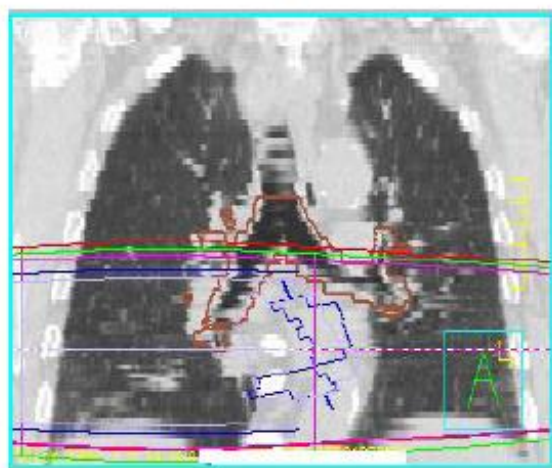


Redactado por los Técnicos Especialistas de Oncología Radioterápica HCSC

Página 4



Árbol bronquial en visión coronal (para ver la forma que va adquiriendo)



- **ARBOL BRONQUIAL +2**

Crear un ROI de 2 cm alrededor del árbol bronquial.

Se crea de la misma manera que el pulmón +2

- **VERTEBRA**

Pintar 10cm por encima y debajo del PTV. Incluimos las apófisis vertebrales. Importante es no incluir ni las costillas ni la unión costovertebral.

- **PARED COSTAL**

Mínimo de 10cm por encima y debajo de PTV. Contornear el hemitorax donde asienta el tumor desde el borde del esternón hasta el cuerpo vertebral. Incluye costillas y mm intercostales.

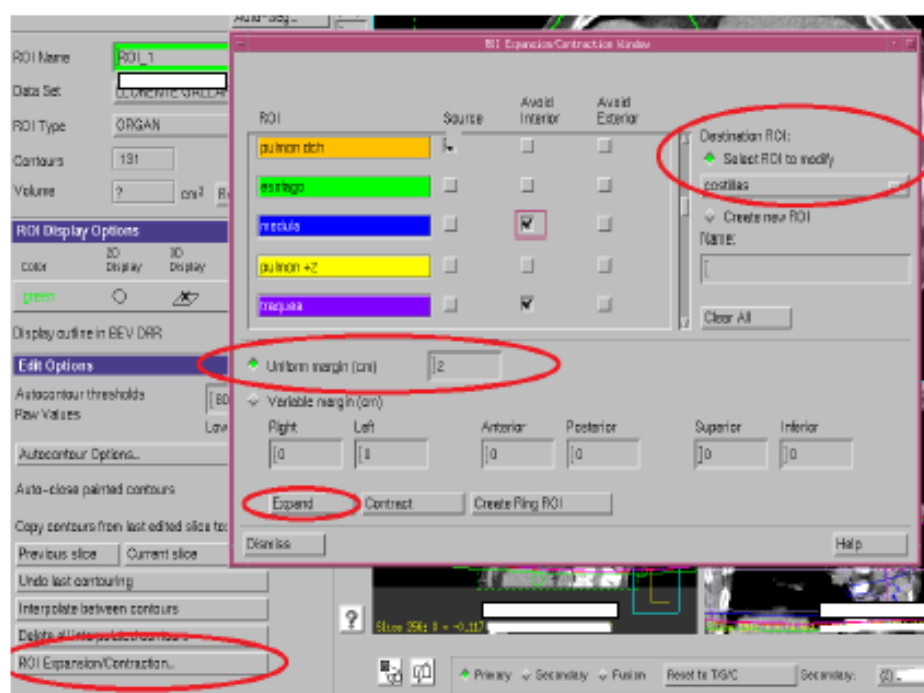
Como hacer el ROI: se crea un ROI con el nombre de pared costal, pinchamos en "ROI Expansion/Contraction" y nos aparece la siguiente pantalla.

Tomamos como Source el ROI pulmón +2 y como Avoid Interior todos los ROIs que por proximidad se encuentren cerca de las costillas (corazón, grandes vasos, pulmón afecto, médula, vértebra, tráquea, árbol bronquial etc).

A continuación seleccionamos el ROI previamente creado de pared costal en Destination ROI: Select ROI to modify.

Posteriormente, en Uniformmargin (cm) le damos un valor de 2, ya que es el margen indicado para coger todas las costillas.

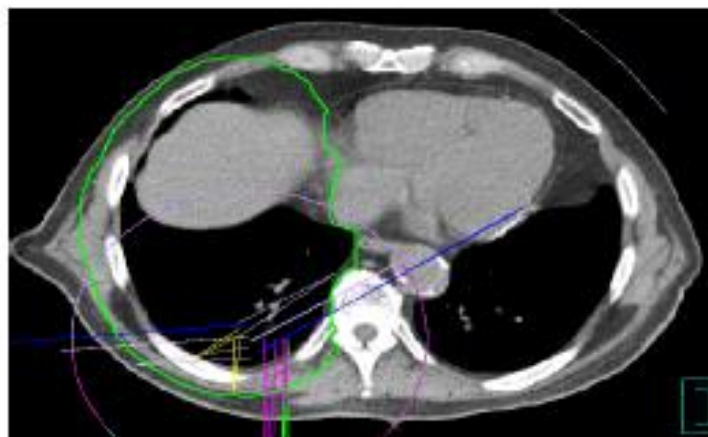
Por último pinchamos en Expand



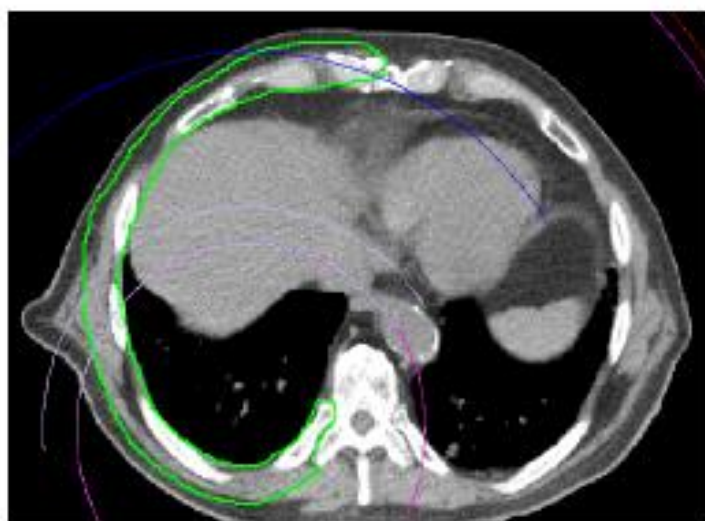
Redactado por los Técnicos Especialistas de Oncología Radioterápica HCSC

Página 6

Una vez creado el ROI nos quedará algo como esto:

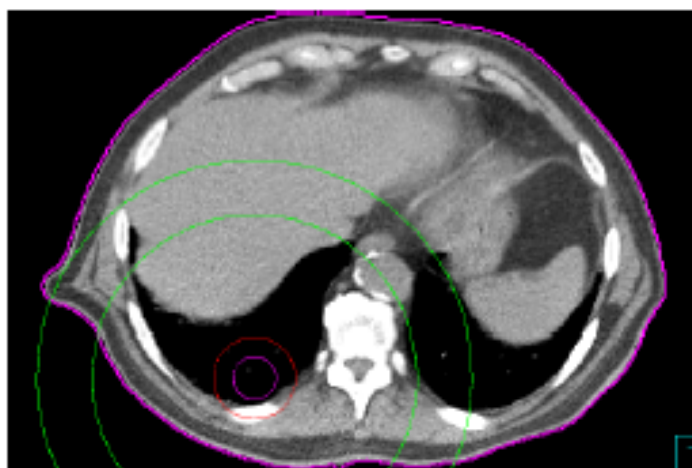


Como solo necesitamos las costillas tendremos que modificarlo manualmente hasta que nos quede de la siguiente forma: la cara interna de la costilla bien delimitada sin coger nada de pulmón y la externa la dejamos con los 2cm que le habíamos dado de margen. Separamos bien la unión entre la costilla y la vertebra, dejando la costilla dentro del ROI y la apofisis vertebral fuera del mismo.



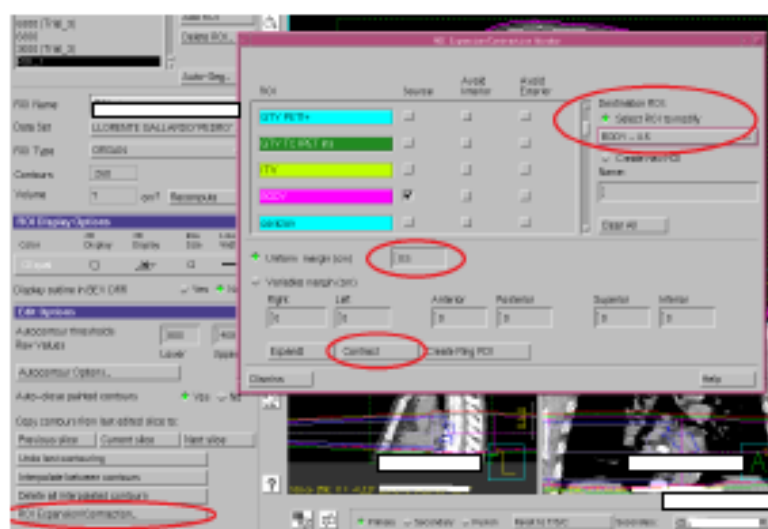
- **BODY**

Se contornea el borde exterior del cuerpo. Se borra la mesa del TAC.




- **BODY - 0.5**

Para hacer el body -0.5 creamos uno con ese mismo nombre. Una vez creado, tendremos que pinchar en ROI Expansion/Contracción y tomar como Source el ROI que hemos contorneado previamente de body. En Select ROI to modify elegiremos body-0.5 y en Uniformmargin (cm) pondremos 0.5. Por último, como queremos hacer una margen negativo pincharemos en Contract.

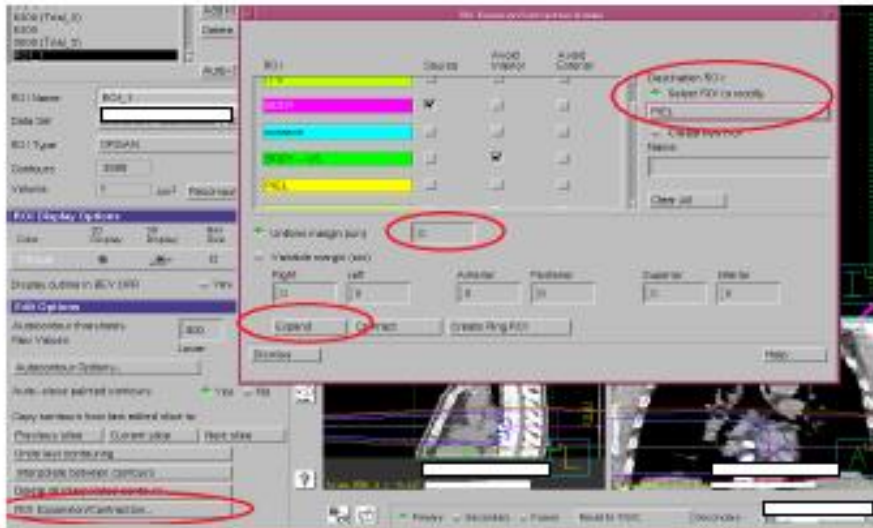


Quedará de esta manera:



• **PIEL**

Partiendo de los dos ROIs anteriores y creando uno nuevo para la piel volvemos a pinchar en ROI Expansion/Contraction. En Source elegimos body y en Avoid interior body -0.5. De igual manera en Select ROI tomody buscaremos hasta encontrar el ROI que hemos creado previamente con el nombre de piel. En este caso, como no vamos a dar ningún margen, es importante que comprobemos que en Uniformmarginesta en 0.

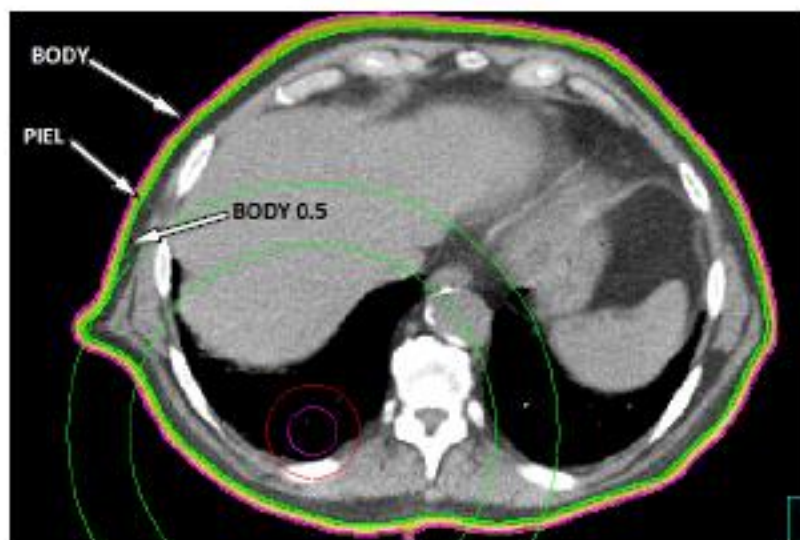


Redactado por los Técnicos Especialistas de Oncología Radioterápica HCSC

Página 9

Delimitación del plexo braquial. Tomado de Hall 2008³⁵⁵

Este será el resultado:

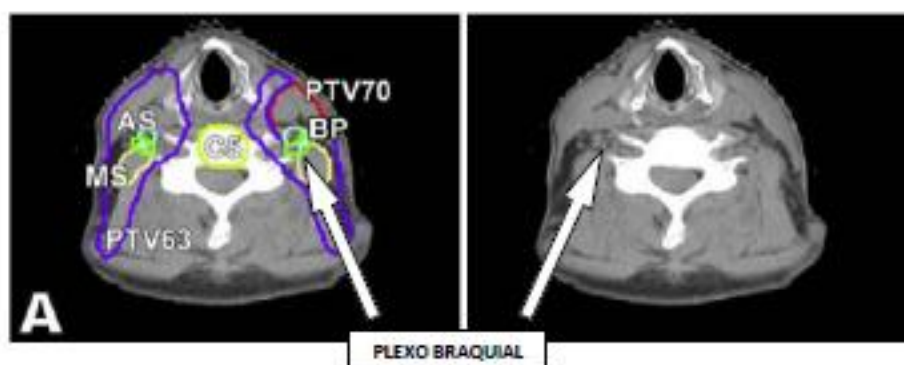


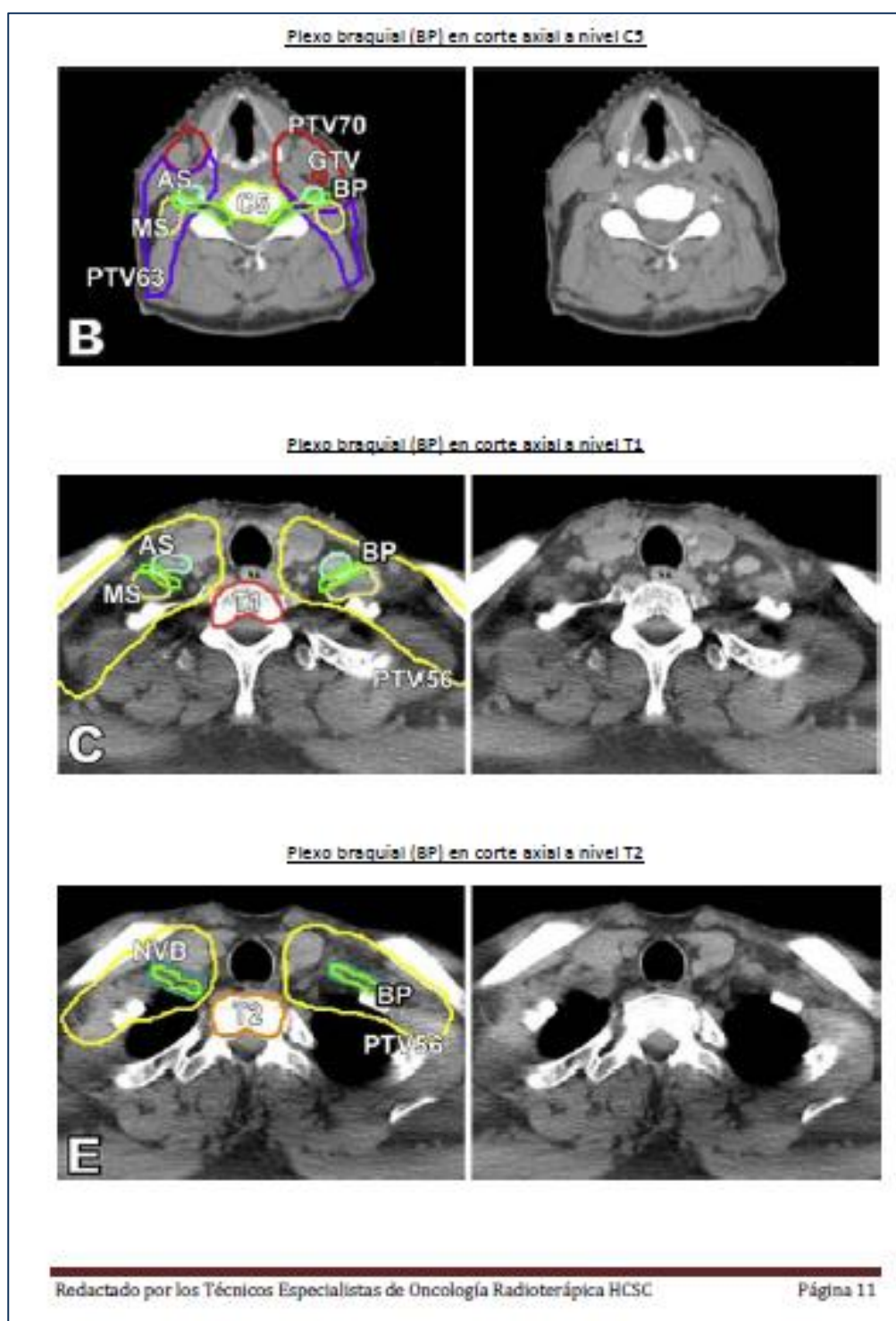
• **PLEXO BRAQUIAL**

En tumores periféricos de lóbulos superiores desde C3 a D2. Incluir desde bifurcación de tronco braquiocefálico en venas yugular y subclavia (aa. carótida y subclavia) y seguir a lo largo de vena subclavia hacia vena axilar hasta donde la estructura neurovascular cruza la segunda costilla.

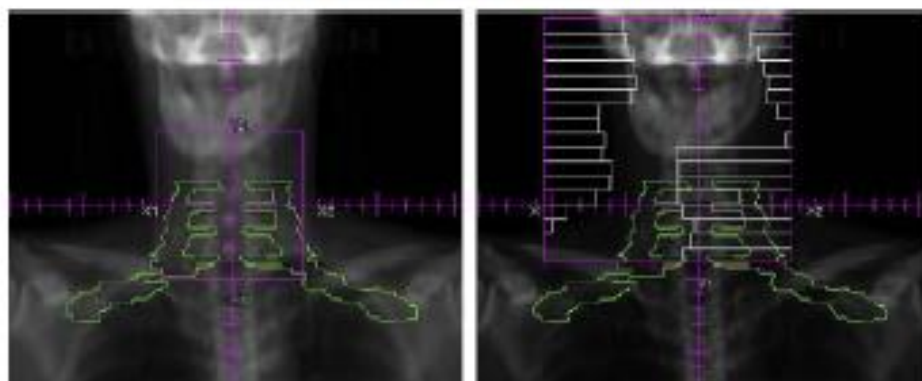
Este será el resultado final:

Comienzo del contorneado de Plexo braquial (BP) a nivel C5





Reconstrucción en vista frontal de Plexo braquial contorneado



XIII. INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Localizaciones más frecuentes de cáncer en España en 2012.....	45
Tabla 2: TNM 7º edición. Tomado de www.uicc.org	65
Tabla 3: Procedimientos de estadificación mediante técnicas no quirúrgicas	72
Tabla 4: Procedimientos de estadificación mediante técnicas quirúrgicas	72
Tabla 5: Supervivencia en CPNM completamente resecado. Tomado de Rami- Porta et al. (151)	82
Tabla 6: criterios radiológicos de respuesta. Resumen de los principales cambios desde las guías WHO a las RECIST 1.1. Tomado de Kang 2012	92
Tabla 7: clasificación de los cambios radiológicos tras SBRT sugerida por Raziee. Adaptado de Raziee ¹⁴⁹	99
Tabla 8: Áreas de calidad de vida recogidas por diferentes autores. Tabla adaptada de Arrarás, Valerdi & Bronchud (2001) ¹⁹¹	118
Tabla 9: Criterios psicométricos de los instrumentos de medida de calidad de vida en salud (Scientific Advisory Committee, 2002)	123
Tabla 10: Instrumentos que valoran un área de la calidad de vida. Tabla adaptada de Arrarás, Valerdi & Hernández Bronchud (2001) ¹⁹¹	129

Tabla 11: Instrumentos generales de cáncer. Tabla adaptada de Arrarás, Valerdi & Hernández Bronchud (2001) ¹⁹¹	130
Tabla 12: Valor medio de las áreas del cuestionario de Calidad de Vida EORTC QLQ- C30 en pacientes con cáncer de pulmón globales y por diagnóstico y gravedad; media (DE). Tomado de Etxebarria 2001 ²⁰¹	132
Tabla 13: Valores de referencia para pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en estadio I-II. Tomada del manual de la EORTC 2008 ²⁰³	133
Tabla 14. CARACTERÍSTICAS DE LA SBRT TORÁCICA (PULMONAR)	145
Tabla 15: publicaciones más relevantes de sinergismo de la SBRT con inmunoterapia	166
Tabla 16: esquemas de tratamiento en función de localización y tamaño de la lesión.....	262
Tabla 17: Parámetros dosimétricos recomendados por la RTOG. Tomada del protocolo RTOG 0236	266
Tabla 18: características demográficas de los pacientes tratados	283
Tabla 19: características de los nódulos tratados (1).....	284

Tabla 20: características de los nódulos tratados y dosis recibida por cada nódulo (2).....	285
Tabla 21: características dosimétricas de los tratamientos	287
Tabla 22: Incidencia de Toxicidad pulmonar (según la escala de toxicidad pulmonar de Timmerman)	291
Tabla 23: medias de los valores en las PFR pre y post-tratamiento	292
Tabla 24: Puntuaciones basales para los constructos del QLQ-C30 en la población de este estudio, y en la población de referencia europea de acuerdo con la EORTC ²⁰³	294
Tabla 25: constructos valorados previamente al inicio del tratamiento, en la semana 6-8 y en la semana 12, según el cuestionario QLQ-C30 y su módulo específico para cáncer de pulmón QLQ-LC13.	295
Tabla 26: Hallazgos en la 18F-FDG PET/TC de planificación.....	298
Tabla 27: Hallazgos en la 18F-FDG PET/TC Precoz (a las 24-96 horas) y variación del tamaño, SUVmax y VMT respecto los valores en la 18F-FDG PET/TC de planificación	299

Tabla 28: Hallazgos en la 18F-FDG PET/TC a las 8-10 semanas y variación del tamaño, SUVmax y VMT respecto los valores en la 18F-FDG PET/TC de planificación	300
Tabla 29: Hallazgos en la 18F-FDG PET/TC a los 4-5 meses y variación del tamaño, SUVmax y VMT respecto los valores en la 18F-FDG PET/TC de planificación	301
Tabla 30: Evolución de los cambios en tamaño, SUVmax y VMT en las 18F-FDG PET/TC.	302
Tabla 31: Cambios en las 18F-FDG PET/TC tras tratamiento vs 18F-FDG PET/TC de planificación, según histología	307
Tabla 32: Cambios en las 18F-FDG PET/TC tras tratamiento vs 18F-FDG PET/TC de planificación, según confirmación histológica.....	308

XIV. INDICE DE FIGURAS

Figura 1: tasa cruda de cáncer de pulmón en mujeres (izquierda) y hombres (derecha) en 2013.....	47
Figura 2: tasa de mortalidad en mujeres (izquierda) y hombres (derecha) en 2013	48
Figura 3: Distribución municipal del riesgo relativo de mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres (arriba) y hombres (abajo) por lustro. Mapas independientes por quinquenios. España 1989 – 2008. Tomado de López-Abente ⁶	50
Figura 4: Mapa ganglionar IASLC que agrupa las estaciones ganglionares por zonas. Desarrollado por el “Lung Cancer Staging Project” de la “International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)”	74
Figura 5: Patrones radiológicos en la fase aguda tras SBRT. Dahele et al 2011 ...	96
Figura 6: cambios radiológicos tras SBRT (tumor oculto por los cambios; aumento de consolidación; aumento de pérdida de volumen). Tomado de Raziee ¹⁴⁹	100
Figura 7: Modelo conceptual de calidad de vida (OMS, 1994).....	113
Figura 8: Cambio en la calidad de vida global y en diferentes áreas funcionales tras tratamiento con SBRT. Tomado de Ubels 2015 ²¹⁹	135
Figura 9: Supervivencia de células tumorales irradiadas según el MLQ.	150

Figura 10: curvas de supervivencia del modelo lineal cuadrático típicas para tejidos tumorales ($\alpha/\beta = 15$) y tejido sano ($\alpha/\beta = 3$). La fracción de supervivencia se representa en escala logarítmica, frente a la dosis de radiación en escala lineal.	151
Figura 11: curva dosis respuesta típica cuando la dosis es administrada en una sesión. Se muestra también, que el cociente α/β representa la dosis para la cual la contribución lineal y la cuadrática tienen el mismo valor numérico.	152
Figura 12: Modelos de daño microvascular para tratamiento con radiocirugía y radioterapia fraccionada (Tomado de 254)	158
Figura 13: Respuesta tumoral según estado de la vía de las asmasas	158
Figura 14: Efectos antitumorales de la SBRT. Tomado de Bernstein 2016 ²⁶¹	161
Figura 15: Zona de árbol bronquial proximal definida en el protocolo RTOG 0236.	176
Figura 16: Acelerador lineal Varian Clinac iX con multiláminas de 0.5 cm e Imagen Guiada (IGRT) mediante Cone Beam CT (CBCT) (On-Board Imager, Varian Medical Systems).....	228
Figura 17: TC simulador "AcQSim CT", Philips Medical Systems	229
Figura 18: dispositivos para limitación del movimiento respiratorio. Civco	229

Figura 19: ArcCHECK, Sun Nuclear Corporation. Imagen tomada de http://medicalphysicsweb.org/ y de https://www.researchgate.net	229
Figura 20: equipo 18F-FDG PET/TC (Biograph; Siemens, Erlangen, Germany) .	230
Figura 21: criterios de inclusión.....	234
Figura 22: criterios de exclusión y situaciones particulares.....	235
Figura 23: tomada de http://www.chestx-ray.com/index.php/calculators/spn-calculator facilitado por el "University of Nebraska Medical Center"	238
Figura 24: posicionamiento del paciente para la realización de la TC de planificación.	241
Figura 25: compresión abdominal mediante plato abdominal ProLock® (CIVCO)	242
Figura 26: molde termoplástico toracoabdominal con compresión abdominal realizada con impronta de cinta infradiafragmática.	243
Figura 27: choque del gantry con la tabla de indexación del molde termoplástico toracoabdominal.....	244
Figura 28: centrajés y puntos de alineación	246
Figura 29: realización de la 18F-FDG PET/TC en el servicio de Medicina Nuclear.	248

Figura 30: delimitación de GTV en cada estudio TC y en PET, y delimitación de ITV (amarillo) según protocolo establecido.....	252
Figura 31: delimitación del ITV (amarillo), y delimitación PTV (rojo) de acuerdo al protocolo establecido.	253
Figura 32: delimitación de los OAR.....	254
Figura 33: hoja Excel reflejando la dosis recibida por cada órgano (dosis máxima y dosis en determinado volumen) y los límites de dosis aceptados para la dosis por fracción prescrita en cada paciente.....	261
Figura 34: tratamiento verificado del en el LINAC sobre placa radiocrómica	264
Figura 35: dosimetría del tratamiento.....	267
Figura 36: posicionamiento y comprobación de "no colisión" del gantry y del OBI con el arco abdominal o el paciente, previamente a iniciar el tratamiento.	268
Figura 37: CBCT para verificar posición del tumor (GTV) en el ITV planificado previamente a comenzar la irradiación. ITV en verde. PTV en rojo.	270
Figura 38: CBCT realizado tras tratamiento para verificar la inclusión del tumor (GTV) en el PTV planificado. ITV en verde. PTV en rojo.	272
Figura 39: esquemas de dosis y fraccionamiento utilizados.	284

Figura 40: evolución de las medianas del tamaño, SUVmax y VMT tras tratamiento en las sucesivas 18F-FDG-PET/TC	303
---	-----

XV. ACRÓNIMOS Y

ABREVIATURAS

- 18F-FDG PET/TC = Tomografía por emisión de positrones con 18fluorodeoxiglucosa
- AAPM = American Association of Physicists in Medicine.
- ABC = Active Breath Control (Control respiratorio activo)
- ACS = American College of Surgeons
- ACSOG = American College of Surgeons Oncology Group
- AJCC = American Joint Committee on Cancer
- ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase
- ACCP = American College of Chest Physicians
- ATS = American Thoracic Society
- antiCTLA-4 = Anti Antígeno 4 asociado al Linfocito T citotóxico:
- antiPD-L1 = "Anti ligando de la Programmed Cell Death 1":
- ASTRO = American Society for Radiation Oncology
- BAL = estudio citológico del lavado bronquioalveolar
- BAS = estudio citológico del aspirado bronquial
- BB = biopsia bronquial
- BED = dosis biológica equivalente
- BTB = biopsia transbronquial
- CARES = Cancer Rehabilitation Evaluation System
- CARO = Canadian Association of Radiation Oncologists
- CBCT = Cone beam computed tomography

- CEAS = Comité de Ética para la Asistencia Sanitaria
- CEIC = Comité de Ética para la Investigación Clínica
- CEPO = Comité de la Evolución de las prácticas en Oncología
- CPNM = Carcinoma de Pulmón no Microcítico
- CT = Computed tomography
- CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events
- CTV = Clinical Target Volume
- DBE = Dosis Biológica Efectiva
- DICOM = Digital Imaging and COmmunication in Medicine
- DLCO = capacidad de difusión del monóxido de carbono
- DRR = Digital Reconstructed Radiograph
- EANM = European Association of Nuclear Medicine
- EBUS = EndoBronchial UltraSonography
- ECOG = Eastern Cooperative Oncologic Group
- EGFR = Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
- EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer
- EPID = Electronic Portal Imaging Device
- EPOC = Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ESMO = European Society for Medical Oncology
- ERS = European Respiratory Society
- ESTS = European Society of Thoracic Surgery

- EUS = endoscopic ultrasound (ecografía endoscópica)
- EUS-FNA = endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration
- FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy
- FDG = fluorodeoxiglucosa
- FEV1 = volumen espiratorio en el primer segundo
- FLIC = Functional living index cancer
- GGO = ground glass opacity
- GTV = Gross Tumor Volumen
- Gy = Gray
- HADS = Escala hospitalaria de ansiedad y depresión
- HC = Historia Clínica
- HCSC = Hospital Clínico San Carlos
- IARC = Agencia Internacional de Investigación del Cáncer
- ICRU = International Commission on Radiation Units and Measurements
- IGRT = Image-Guided Radiotherapy
- IASLC = International Association for the Study of Lung Cancer
- ISABR = Immunotherapy and Stereotactic Ablative Radiation
- ITV = Internal Target Volume
- KPS = Karnofsky Performance Status
- LCSG = Lung Cancer Study Group
- LET = transferencia lineal de energía

- LR = Local Relapse (Recaída Local)
- MAV = malformaciones arteriovenosas
- MBE = Medicina Basada en la Evidencia
- MDACC = M. D. Anderson Cancer Center
- MIP = maximum intensity projection
- MLQ = Modelo Lineal Cuadrático
- MRI = Magnetic REsonance Imaging
- NCCN = National Comprehensive Cancer Network
- NLST = National Lung Screening Trial
- NPS = nódulo pulmonar solitario
- NTCP = Normal Tissue Complications Probability
- OAR = Organ At Risk (órgano de riesgo)
- PAAF = Punción-Aspiración con Aguja Fina
- PERCIST = PET Response Criteria In Solid Tumors
- PET = Positron Emission Tomography
- PFS = Progression Free Survival (Supervivencia Libre de Progresión)
- PMOS = Profile of Mood State
- PRO = Patients Reported Outcomes
- PTV = Planning Target Volume
- QLQ = Quality of Life Questionnaire
- QT = Quimioterapia

- QTRT = Quimiorradioterapia
- RC = Radiocirugía Estereotáxica Craneal
- RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumor
- REDECAN = Red Española de Registros de Cáncer
- RFA = Ablación por Radiofrecuencia
- RM = resonancia magnética
- RSCL = Rotterdam symptom checklist
- RT = Radioterapia
- RTOG = Radiation Therapy Oncology Group
- SABR = Stereotactic Ablative Radiotherapy
- SBRT = Stereotactic Body Radiation Therapy
- SEOR = Sociedad Española de Oncología Radioterápica
- SG = Supervivencia Global
- SNC = Sistema Nervioso Central
- SPSS = Statistical Package for Social Science
- SUVmax = *Standardized Uptake Value*
- TC = Tomografía Computarizada
- TCP = Tumor Control Probability
- TEMPLA = Linfadenectomía Mediastínica Transcervical Extendida
- TGL = Tasa de Glucólisis de la Lesión
- TNM = Tumor, ganglios (Nodes) y Metástasis a distancia

- UICC = Union Internationale Contre le Cancer
- VAMLA = Linfadenectomía Mediastínica Videoasistida
- VDT = volume doubling time
- VMAT = Arco Terapia Volumétrica de Intensidad Modulada
- VMT = Volumen Metabólico Tumoral
- VPN = Valor Predictivo Negativo
- VPP = Valor Predictivo Positivo
- VRPM = Varian Real-Time Position Management
- WHO = World Health Organization

